

Titolo:	Phase II, two-cohorts, randomized trial comparing standard of care versus immune-based combination in relapsed stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) pretreated with chemoradiotherapy and durvalumab
Patologia:	Polmone
Tipo di Studio:	Sperimentale
Fase:	II
Principali criteri di inclusione:	1. Peso corporeo >30kg 2. NSCLC ricorrente o metastatico, recidivato durante o dopo il completamento della chemioradioterapia con intento curativo e in mantenimento con durvalumab per la malattia in stadio III. I pazienti sono eleggibili se ricevono almeno due cicli di chemioterapia a base di platino o di radioterapia radicale 3. Disponibilità del tessuto tumorale per l'analisi dei biomarcatori. 4. Evidenza della progressione di malattia durante il mantenimento con durvalumab o alla fine del trattamento programmato. Sono eleggibili i pazienti che hanno interrotto il trattamento programmato con durvalumab dopo almeno 6 mesi per motivi diversi dalla tossicità o dalla progressione (ad es. scelta del paziente, ragioni logistiche, malattie acute intercorrenti). I pazienti che progrediscono durante i primi tre mesi di Durvalumab non sono eleggibili. 5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 oppure 1. 6. Il paziente è disposto a/è in grado di rispettare il protocollo per la durata dello studio, compreso il periodo di trattamento e le visite e gli esami programmati, incluso il follow-up. 7. Età >18 anni al momento dell'ingresso nello studio. 8. Capacità di fornire il consenso informato scritto il che include l'adesione ai requisiti e alle restrizioni elencate nel modulo di consenso informato (ICF) e nel protocollo. Il consenso informato scritto e qualsiasi autorizzazione richiesta a livello locale devono essere ottenuti dal paziente/legale rappresentante prima di eseguire qualsiasi procedura relativa al protocollo, comprese le valutazioni di screening. 9. Aspettativa di vita di almeno 16 settimane.

10. I pazienti devono avere una normale funzionalità d'organo e del midollo osseo valutata entro 28 giorni a partire dalla somministrazione del trattamento in studio come definito di seguito:

- Emoglobina ≥ 10.0 g/dL con assenza di trasfusione negli ultimi 28 giorni
- Conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$
- Conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/L$
- Bilirubina sierica ≤ 1.5 del limite superiore di normalità istituzionale (ULN). Ciò non si applicherà ai pazienti con sindrome di Gilbert confermata (iperbilirubinemia persistente o ricorrente che è prevalentemente non coniugata in assenza di emolisi o di patologia epatica), che saranno ammessi solo in seguito a consultazione con il proprio medico
- AST (SGOT)/ALT (SGPT) ≤ 2.5 del limite superiore di normalità istituzionale a meno che non siano presenti metastasi epatiche, nel qual caso devono essere ≤ 5 dell'ULN
- Clearance della creatinine stimata ≥ 51 mL/min utilizzando l'equazione di Cockcroft-Gault o sulla base del test delle urine delle 24 ore:

Maschi:

$$\text{Creatinina CL (mL/min)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{Età})}{72 \times \text{creatinine sierica (mg/dL)}}$$

Femmine:

$$\text{Creatinina CL (mL/min)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{Età}) \times 0.855}{72 \times \text{creatinine sierica (mg/dL)}}$$

11. Le pazienti di sesso femminile devono utilizzare adeguate misure di contraccezione (i metodi di contraccezione altamente efficaci sono presenti nella tabella 3 del protocollo "Metodi di contraccezione altamente efficaci (percentuale di fallimento $<1\%$)"), non devono allattare, dal momento dello screening per tutta la durata del trattamento in studio e per un periodo di washout del farmaco (90 giorni dopo l'ultima dose di durvalumab in monoterapia) o per almeno 1 mese dopo l'ultima dose di olaparib, oppure devono astenersi totalmente/realmente da qualsiasi forma di rapporto sessuale. Si definiscono donne in età potenzialmente fertile coloro che non sono chirurgicamente sterili (per esempio, salpingectomia bilaterale, ovariectomia bilaterale o isterectomia completa) o che non si trovano in uno stato postmenopausale.

12. Postmenopausa o evidenza di una condizione di non fertilità per le donne in età potenzialmente fertile: test di gravidanza negativo su urine

	o siero entro 28 giorni dal trattamento in studio e conferma del test prima del trattamento al giorno 1. La postmenopausa è definita come: • Evidenza di amenorrea da 1 anno o più dopo l'interruzione dei trattamenti ormonali esogeni. • Livelli di Ormone luteinizzante (LH) e di Ormone follicolo stimolante (FSH) nel range post menopausale per donne al di sotto dei 50 anni. • Ovariectomia indotta da radiazioni con l'ultima mestruazione > 1 anno. • Menopausa indotta da chemioterapia con un intervallo >1 anno dall'ultima mestruazione. • Sterilizzazione chirurgica (ovariectomia bilaterale o isterectomia). Si applicano i seguenti requisiti specifici per età: • Donne <50 anni dovrebbero essere considerate in post-menopausa se sono state amenorroiche per 12 mesi o più dopo l'interruzione dei trattamenti ormonali esogeni e se hanno livelli di ormone luteinizzante e ormone follicolo-stimolante nell'intervallo post-menopausale per l'istituto. • Donne ≥50 anni dovrebbero essere considerate in post-menopausa se sono state amenorroiche per 12 mesi o più dopo la cessazione di tutti i trattamenti ormonali esogeni, se hanno avuto menopausa indotta da radiazioni con ultime mestruazioni > 1 anno prima, se hanno avuto menopausa indotta da chemioterapia con ultime mestruazioni > 1 anno prima. 13. I pazienti di sesso maschile devono utilizzare il preservativo durante il trattamento e per 3 mesi dopo l'ultima dose di olaparib quando hanno rapporti sessuali con una donna incinta o con una donna in età potenzialmente fertile. Anche le partner di sesso femminile di pazienti di sesso maschile dovrebbero utilizzare una forma di contraccezione altamente efficace se sono in età potenzialmente fertile. I pazienti di sesso maschile non devono donare lo sperma durante il periodo di assunzione di olaparib e per 3 mesi dopo l'ultima dose di olaparib.
Principali criteri di esclusione:	1. Nessuna evidenza di progression di malattia. 2. Pazienti che ricevono qualsiasi chemioterapia o radioterapia sistemica (eccetto per motivi palliativi) entro 3 settimane prima del trattamento in studio. 3. Pazienti non trattati precedentemente con durvalumab con intento curativo. 4. Pazienti trattati con radioterapia non radicale o con radioterapia non convenzionale. 5. Più di 4 cicli di chemioterapia a base di platino. 6. Progressori rapidi. Progressori entro i primi 3 mesi di trattamento saranno esclusi da questo studio. 7. Qualsiasi ragione clinica che renda il paziente non

	idoneo a ricevere il regime chemioterapico a scelta dello sperimentatore in monoterapia (per i pazienti arruolati nelle coorti A e B). 8. Qualsiasi motivo clinico che renda il paziente non idoneo a ricevere il regime chemioterapico a base di doppio platino scelto dallo sperimentatore (per i pazienti arruolati nelle coorti C e D). 9. Tossicità persistenti (> Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) di grado 2) causate da una precedente terapia antitumorale, con esclusione dell'alopecia. 10. Pazienti con sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta o con caratteristiche suggestive di MDS/LMA. 11. Progressione della malattia entro i primi tre mesi dalla terapia con Durvalumab. 12. Tessuto tumorale non disponibile. 13. Evidenza di mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK o di ROS1. 14. Performance status >1 (ECOG). 15. Le metastasi cerebrali sono consentite se asintomatiche e pretrattate. Non è necessaria una scansione per confermare l'assenza di metastasi cerebrali. Il paziente può ricevere una dose stabile di corticosteroidi prima e durante lo studio purché questi siano stati iniziati almeno 4 settimane prima del trattamento. 16. Diagnosi di un'altro tumore negli ultimi 3 anni, ad eccezione del carcinoma in situ della cervice, del carcinoma alla mammella e del carcinoma alla vescica o del carcinoma cutaneo (squamoso o basaloide). 17. Paziente con compressione del midollo spinale a meno che non abbia ricevuto un trattamento definitivo per questa condizione e ci sia evidenza di malattia clinicamente stabile per 28 giorni prima dell'arruolamento. 18. Malattia leptomeningeale. 19. ECG a riposo che indica condizioni cardiache non controllate e potenzialmente reversibili, secondo quanto giudicato dallo sperimentatore (es. ischemia instabile, aritmia sintomatica non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, prolungamento del QTcF >500 ms, disturbi elettrolitici, ecc.), o pazienti con sindrome del QT congenita. 20. Versamento pleurico incontrollato, versamento pericardico o ascite che richiedono procedure di drenaggio ricorrenti (una volta al mese o più frequentemente). Sono ammessi pazienti con cateteri a permanenza (ad esempio, PleurX). 21. Tumori maligni diversi dal NSCLC nei 5 anni precedenti l'arruolamento, ad eccezione di quelli con un rischio trascurabile di metastasi o morte (ad esempio, OS attesa
--	---

a 5 anni > 90%) trattati con atteso esito curativo (come carcinoma in situ della cervice adeguatamente trattato, carcinoma cutaneo a cellule basali o squamose, carcinoma prostatico localizzato trattato chirurgicamente con intento curativo, carcinoma duttale in situ trattato chirurgicamente con intento curativo, carcinoma endometriale di grado 1).

22. Anamnesi di gravi reazioni allergiche, anafilattiche o altre reazioni di ipersensibilità ad anticorpi chimerici o umanizzati o a proteine di fusione e pazienti con ipersensibilità nota a olaparib o ad uno qualsiasi degli eccipienti del prodotto.

23. Nota ipersensibilità o allergia a qualsiasi componente della formulazione Durvalumab.

24. Anamnesi di malattia autoimmune, inclusa ma non limitata a miastenia grave, miosite, epatite autoimmune, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, artrite psoriasica, malattia infiammatoria intestinale, trombosi vascolare associata a sindrome antifosfolipidica, granulomatosi di Wegener, sindrome di Sjögren, sindrome di Guillain-Barré, sclerosi multipla, vasculite o glomerulonefrite. Pazienti con: 1) anamnesi di ipotiroidismo autoimmune con una dose stabile di ormone tiroideo sostitutivo, 2) diabete mellito di tipo I controllato che ricevono una dose stabile di regime insulinico e 3) eczema, psoriasi, lichen simplex cronico della vitiligine con manifestazioni dermatologiche solo in meno del 10% della superficie corporea, ben controllate al basale e che richiedono solo steroidi topici a bassa potenza, sono elegibili per questo studio.

25. Pazienti considerati a scarso rischio medico a causa di un disturbo medico grave e non controllato, di una malattia sistemica non maligna o di un'infezione attiva e non controllata. Gli esempi includono, ma non sono limitati a, aritmia ventricolare non controllata, infarto del miocardico recente (entro 3 mesi), disturbo convulsivo maggiore non controllato, compressione instabile del midollo spinale, sindrome della vena cava superiore, malattia polmonare bilaterale interstiziale estesa evidenziata con tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) o qualsiasi disturbo psichiatrico che proibisca di ottenere il consenso informato.

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

27. Anamnesi di fibrosi polmonare idiopatica, polmonite in organizzazione (ad es. bronchiolite obliterante), polmonite indotta da farmaci, polmonite idiopatica o evidenza di polmonite attiva allo screening visualizzabile con TC del

	torace. È consentita l'anamnesi di polmonite da radiazioni nell'ambito delle radiazioni (fibrosi). 28. Test positivo per l'HIV. 29. Pazienti con epatite B attiva (cronica o acuta; definiti in quanto tali perchè aventi allo screening un test positivo per l'antigene di superficie dell'epatite B [HBsAg]) o con epatite C. I pazienti con infezione pregressa da virus dell'epatite B (HBV) o infezione da HBV risolta (definite in virtù della presenza di anticorpi contro l'antigene core dell'epatite B [HBcAb] e assenza di HBsAg) sono eleggibili per lo studio. HBV DNA deve essere ottenuto in questi pazienti prima della randomizzazione. I pazienti positivi per l'anticorpo del virus dell'epatite C (HCV) sono eleggibili solo se la PCR è negativa per l'HCV RNA. 30. Tuberculosi attiva. 31. Uso concomitante di noti inibitori forti del CYP3A (ad es. itraconazolo, telitromicina, claritromicina, inibitori della proteasi potenziati con ritonavir o cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir) o di inibitori intermedi del CYP3A (ad es., ciprofloxacina, eritromicina, diltiazem, fluconazolo, verapamil). Il periodo di washout richiesto prima dell'inizio del trattamento in studio è di 2 settimane. 32. Uso concomitante di noti induttori forti (ad es. fenobarbital, enzalutamide, fenitoina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina ed erba di San Giovanni) o di induttori intermedi del CYP3A (ad es. bosentan, efavirenz, modafinil). Il periodo di washout richiesto prima dell'inizio del trattamento in studio è di 5 settimane per enzalutamide o fenobarbital e di 3 settimane per gli altri agenti. 33. Intervento chirurgico maggiore entro 2 settimane dall'inizio del trattamento in studio; i pazienti devono essersi ripresi da qualsiasi effetto di qualsiasi intervento chirurgico maggiore. 34. Precedente trapianto allogenico di midollo osseo o doppio trapianto di sangue da cordone ombelicale (dUCBT). 35. Donne in gravidanza o in allattamento.
Sede e contatti	ASL BI- Clinical Trial Center (01515156510 ufficio.sperimentazioni@aslbi.piemonte.it)