

## Protocollo clinico

**Titolo:** Studio di fase Ib sulla combinazione di trabectedin e olaparib in pazienti affetti da sarcoma non operabile avanzato o metastatico dopo il fallimento delle linee di trattamento standard

**Nome dello studio clinico:** T.O.M.A.S. (Trabectedin plus Olaparib in Metastatic or Advanced Sarcomas)

**Numero EUDRACT:** 2013-003638-33

**Farmaci testati:** trabectedin, olaparib

**Nome e indirizzo del Promotore:** Italian Sarcoma Group  
c/o Istituti Ortopedici Rizzoli  
Via di Barbiano, 1/10 – 40136 Bologna - Italy

**Telefono del Promotore:** +39 051 6366757

**Fax del Promotore:** +39 051 584422

**Nome dello studio/Versione/Data:** T.O.M.A.S. TRIAL vers. 5.0 25 Giugno 2014

**Fase di sviluppo:** Fase Ib

**Tipo:** No Profit

**Autori dello studio:** Dr. Giovanni Grignani  
Prof. Massimo Aglietta  
Istituto di Candiolo - Fondazione del  
Piemonte per l'Oncologia. IRCCS

**Dichiarazione di confidenzialità:** Le seguenti informazioni sono confidenziali e sono proprietà del Promotore dello studio. Fino a quando le informazioni contenute in questo protocollo siano state pubblicate, possono essere utilizzate unicamente dopo aver ottenuto autorizzazione dal Promotore. Non possono essere riprodotte interamente tutte le sezioni di questo protocollo. L'uso commerciale di queste informazioni è possibile unicamente con il permesso del proprietario ed è soggetto a compenso.

<b>Data</b>	25 Giugno 2014
<b>Nome del responsabile dello studio</b>	Dr. Giovanni Grignani
<b>Fase dello studio</b>	Fase I
<b>Tipo</b>	No profit

**Titolo dello studio:**

**Studio di fase Ib sull'associazione di Trabectedin ed Olaparib nel trattamento di sarcomi localmente avanzati inoperabili o metastatici dopo il fallimento delle terapie convenzionali.**

**Nome del Trial:**

**T.O.M.A.S. (T)rabectedin plus (O)laparib in (M)etastatic or (A)dvanced (S)arcomas)**

**Autori**

Dr. Giovanni Grignani

Prof. Massimo Aglietta

**Sponsor e contatti**

Italian Sarcoma Group (I.S.G.)

Giovanni Grignani, M.D.

Istituto di Candiolo – Fondazione del Piemonte per l'Oncologia. IRCCS  
St. Provinciale 142 Km 3.95, 10060 Candiolo (TO), Italia.

Tel. +39 011 9933628

Fax +39 011 9933290.

[giovanni.grignani@ircc.it](mailto:giovanni.grignani@ircc.it)

**Contatto per la farmacovigilanza**

Dr. Luisa Gioeni

Istituto di Candiolo – Fondazione del Piemonte per l'Oncologia. IRCCS  
St. Provinciale 142 Km 3.95, 10060 Candiolo (TO), Italy.

Phone +39 011 9933959

Fax +39 011 99 33 299

[luisa.gioeni@ircc.it](mailto:luisa.gioeni@ircc.it)

**Indicazioni**

Sarcomi inoperabili o metastatici dopo il fallimento delle terapie convenzionali

**Razionale/Obiettivi**

I sarcomi sono un gruppo eterogeneo di tumori maligni caratterizzati da un'origine mesenchimale. Le caratteristiche principali di questi tumori sono la loro tendenza alla recidiva locale, alla metastatizzazione polmonare e, meno frequentemente, in altri organi. Il cardine della terapia consiste nella rimozione chirurgica del tumore con ampi margini a meno che una barriera anatomica (es. il preinevrio) limiti l'estensione tumorale. Indipendentemente dall'esecuzione di una chirurgia ottimale, i sarcomi tendono a recidivare con percentuali differenti a seconda dell'istotipo. La recidiva, sia locale che a distanza, e la presentazione metastatica alla diagnosi sono caratterizzate da una peggiore sfavorevole.

Lo scenario dei sarcomi può essere sintetizzato ammettendo che la chirurgia e, in poche e particolari presentazioni e istotipi, la radioterapia sono gli unici strumenti a disposizione per perseguire la guarigione. Nella malattia inoperabile o metastatica la terapia medica può prolungare la sopravvivenza ma non porta alla guarigione della malattia. Inoltre, la limitata attività mostrata dai diversi farmaci chemioterapici impiegati rende la prognosi dei sarcomi avanzati sfavorevole oggi così come era 20 anni fa.

Il Trabectedin è un farmaco registrato per la seconda linea di trattamento dei sarcomi dei tessuti molli. Questo farmaco impiegato in monoterapia possiede un favorevole profilo di tossicità ed il suo utilizzo prolungato può essere effettuato in maniera sicura nei pazienti che abbiano risposto alla terapia. Nonostante queste caratteristiche, il Trabectedin è attivo solamente in circa il 30% dei pazienti. Per aumentare la sua attività sono state studiate diverse associazioni (con la doxorubicina liposomiale, con la gemcitabina, con la dacarbazina e con il topotecan) che hanno confermato la possibilità di somministrare con sicurezza il trabectedin con altri farmaci. Infatti, nel carcinoma ovarico l'associazione di trabectedin e doxorubicina liposomiale è attualmente registrata per il trattamento di pazienti parzialmente platino-sensibili. Inoltre alcuni autori hanno dimostrato che il danno al DNA prodotto dal Trabectedin causa una forte attivazione di PARP-1 rendendo interessante l'ipotesi di bloccare i meccanismi di riparazione del danno cellulare per mezzo dell'inibizione di PARP-1. Questo rationale teorico è stato esplorato da Pignochino e colleghi in ambito preclinico. Questi autori hanno potuto dimostrare in differenti istotipi di sarcomi che: i) il trabectedin aumenta l'attività di PARP-1; ii) olaparib blocca questo aumento di attività; iii) la combinazione di trabectedina + olaparib provoca una inibizione sinergica della crescita cellulare ad una dose approssimativamente equivalente a quella data negli esseri umani; iv) la crescita tumorale è fortemente ridotta sia in modelli di tumore impiantato nel sottocute che in modelli di tumore metastatico. Infine, in considerazione della prognosi estremamente infausta dei pazienti affetti da sarcoma non resecabile, sembra essere legittimo uno studio che esplori l'associazione di una terapia a bersaglio molecolare (olaparib) con la terapia convenzionale con trabectedin somministrato in infusione continua come da schedula registrativa.

**Obiettivi primari dello studio**

Definire la sicurezza, la tollerabilità e la dose massima tollerata (MTD) dell'associazione di trabectedin ed olaparib.

**Obiettivi secondari dello studio**

- Descrivere la farmacocinetica (PK) di trabectedin quando somministrato in associazione ad olaparib;
- Descrivere la farmacocinetica (PK) di olaparib quando somministrato in associazione a trabectedin;
- Esplorare la farmacodinamica (PD) di trabectedin quando somministrato in associazione ad olaparib;
- Esplorare la farmacodinamica (PD) di olaparib quando somministrato in associazione a trabectedin;
- Monitorare le evidenze preliminari di attività dell'associazione di trabectedin ed olaparib in termini di sopravvivenza libera da progressione, indice di modulazione della crescita, migliore

risposta globale del tumore sia in termini dimensionali (RECIST 1.1 e i criteri modificati per le TC tridimensionali) sia in termini di variazioni funzionali (criteri Choi and PERCIST); tasso di beneficio clinico; durata della risposta e della sopravvivenza globale;

- Identificare potenziali relazioni (predittive/prognostiche) tra diversi biomarcatori nel tessuto tumorale e genotipo ed i risultati osservati.

### Disegno dello studio

Studio clinico di Fase 1b, multicentrico, in aperto, non randomizzato, per valutare la sicurezza, la tollerabilità, e la farmacocinetica dell'associazione di olaparib e trabectedin a dosaggi progressivamente crescenti in pazienti con sarcomi localmente avanzati non resecabili e metastatici.

I pazienti saranno trattati in maniera continua con questo regime di associazione in assenza di progressione di malattia, tossicità intollerabile o decisione del malato.

Al fine di valutare la farmacocinetica di olaparib da solo e l'effetto di trabectedin sulla farmacocinetica di olaparib, verrà effettuata una breve *run-in phase* durante la quale olaparib verrà somministrato in monoterapia per un totale di 9 somministrazioni ogni 12 ore (dal giorno -9 alla dose del mattino del giorno -5). La *run-in phase* sarà seguita da un periodo di *wash out* di 4 giorni (dal giorno -4 al giorno -1) al fine permettere una completa clearance di olaparib prima della prima somministrazione di trabectedin. Al giorno -1 verrà somministrata la premedicazione con desametasone. La prima dose di trabectedin verrà somministrata il giorno successivo (definito come giorno 1). Ogni ciclo è definito come un periodo di 21 giorni ( $\pm 3$  giorni per permettere una flessibilità logistica). Il giorno 1 di ogni ciclo è identificato dall'avvio della somministrazione di trabectedin. Un ciclo consiste di una dose di trabectedin e fino a 42 dosi di olaparib. Al termine dei 6 cicli il paziente può continuare a ricevere cicli aggiuntivi se lo sperimentatore principale ritiene che il paziente continui a trarre benefici dal trattamento.

Durante lo studio saranno somministrate multiple dosi di olaparib e trabectedin in aperto. Lo studio clinico valuterà la sicurezza e tollerabilità dell'associazione di trabectedin ed olaparib: al fine di identificare la dose massima tollerata (MTD) della combinazione, olaparib verrà somministrato in modo continuativo quotidianamente ogni 12 ore e trabectedin verrà somministrato con un'infusione endovenosa di 24 ore ogni 3 settimane.

Il dosaggio iniziale di olaparib sarà 100 mg due volte al giorno (b.i.d.), una dose che è risultata essere sicura (priva di tossicità dose limitante) quando il farmaco è stato somministrato in monoterapia. Trabectedin sarà somministrato ad un dosaggio iniziale di 675  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ . Per i dosaggi di entrambi i farmaci si procederà secondo il programma di progressivo aumento della dose riportato di seguito. Si potrà passare al livello di dose successivo solo se sarà stata dimostrata la sicurezza del trattamento nel livello di dose precedente. Pazienti aggiuntivi potranno essere inseriti se necessario in ogni livello di dose, compresi livelli di dose intermedi, per meglio descrivere lo spettro di tossicità e/o meglio definire la MTD.

Livelli di dose	
Trabectedin	Olaparib
<i>I livello</i>	
Giorno 1	Giorni 2-21 (1° ciclo); 1-21 (cicli successivi)
0.675 mg/m <sup>2</sup>	100 mg due volte al giorno
<i>II livello</i>	
Giorno 1	Giorni 2-21 (1° ciclo); 1-21 (cicli successivi)
0.675 mg/m <sup>2</sup>	200 mg due volte al giorno

<i>III livello</i>	
Giorno 1	Giorni 2-21 (1° ciclo); 1-21 (cicli successivi)
0.920 mg/m <sup>2</sup>	200 mg due volte al giorno
<i>IV livello</i>	
Giorno 1	Giorni 2-21 (1° ciclo); 1-21 (cicli successivi)
1.1 mg/m <sup>2</sup>	200 mg due volte al giorno
<i>V livello</i>	
Giorno 1	Giorni 2-21 (1° ciclo); 1-21 (cicli successivi)
1.3 mg/m <sup>2</sup>	200 mg due volte al giorno
<i>VI livello</i>	
Giorno 1	Giorni 2-21 (1° ciclo); 1-21 (cicli successivi)
1.3 mg/m <sup>2</sup>	300 mg due volte al giorno

#### REGOLE PER L'AUMENTO DI DOSE

Per ridurre al minimo i rischi della combinazione, nella coorte trattata col primo livello di dose, si valuterà la sicurezza nel primo paziente per circa 6 settimane dall'avvio del trattamento con olaparib e trabectedin. L'intervallo di 6 settimane è stato stabilito sulla base dei dati precedenti di sicurezza di olaparib (mielotossica, tossicità inaspettate), e permetterà di evidenziare eventuali osservazioni clinicamente rilevanti in un tempo di osservazione sufficientemente lungo (compresi segni clinici o sintomi di potenziali effetti collaterali). Dopo discussione tra gli sperimentatori, potrà essere valutata la possibilità di somministrare i farmaci ad un dosaggio inferiore al primo livello di dose. Le somministrazioni nei livelli di dose successivi verranno effettuate in coorti di almeno 3 pazienti, che verranno assegnati a ciascun gruppo dopo la verifica, da parte degli sperimentatori, della loro eleggibilità. All'interno di ogni coorte, sarà necessario rispettare un intervallo di almeno 48 ore per avviare al trattamento ogni nuovo paziente. L'intervallo temporale tra coorti sarà una decisione degli sperimentatori, sulla base dell'esperienza accumulata riguardo alla sicurezza, tuttavia, l'intervallo non sarà inferiore a 6 settimane.

Per valutare il passaggio al livello di dose successivo, verranno fatte le seguenti considerazioni riguardo la sicurezza nel livello di dose corrente:

1. Se nessun paziente manifesta una tossicità dose-limitante (DLT) nelle prime 6 settimane, lo studio procederà alla successiva coorte di livello di dose.
2. Se un terzo dei pazienti sperimenta un DLT nelle prime 6 settimane, si dovrà espandere la coorte di 3 pazienti supplementari, e quindi determinare:
  - se 1/6 pazienti sperimenta un DLT nelle prime 6 settimane, si procederà al successivo livello di dose;
  - se 2/6 pazienti sperimentano un DLT nelle prime 6 settimane, il livello di dose attuale sarà considerato la dose massima tollerata e l'incremento di dose sarà interrotto;
3. Se 2/3 dei pazienti sperimentano una DLT nelle prime 6 settimane, il livello di dose attuale sarà considerato al di sopra della dose massima tollerata e la precedente coorte sarà ampliata per un minimo di 6 pazienti.

L'incremento del dosaggio terminerà dopo che una DLT verrà osservata in 2 su 3-6 pazienti curati ad ogni livello di dose o dopo che 6 pazienti al livello di dose più elevato definito (trabectedin 1.3 mg/mq giorno 1; olaparib 400 mg b.i.d. giorni 1-21) abbiano completato il periodo

di osservazione di 6 settimane.

Pazienti supplementari possono essere inseriti, se necessario, in qualsiasi livello di dose, compresi i livelli di dose intermedi, per meglio chiarire il modello di tossicità e/o meglio definire la MTD.

#### **PAZIENTI VALUTABILI PER MTD - DEFINIZIONE**

Tutti i pazienti che sono in grado di ricevere una dose di olaparib e una dose di trabectedin saranno considerati valutabili per la MTD, con l'eccezione dei pazienti che sospendono il trattamento per ragioni diverse dalla tossicità prima di 6 settimane dopo aver ricevuto la prima dose di olaparib e trabectedin. I pazienti che si sono ritirati per motivi diversi dalla tossicità (ad esempio, la progressione), prima di 6 settimane dopo la somministrazione olaparib e trabectedin, verranno comunque inclusi nell'analisi di sicurezza, ma non saranno considerati valutabili per la valutazione MTD. In questo caso, un ulteriore paziente dovrà essere arruolato.

**Nota:** mentre i pazienti saranno considerati valutabili per la MTD al termine del periodo di osservazione di 6 settimane l'aumento della dose si verificherà solo quando tutti i pazienti della coorte saranno stati osservati per 6 settimane complete.

#### **TOSSICITÀ DOSE LIMITANTI**

Gli eventi avversi e gli altri sintomi saranno classificati per gradi facendo riferimento alla NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03. La tossicità dose-limitante (DLT) è definita come qualsiasi delle seguenti tossicità durante i primi due cicli di terapia se considerate correlate all'associazione e di trabectedin ed olaparib:

- Ogni tossicità di grado 4 correlata al trattamento di qualunque durata, fatta eccezione per la neutropenia senza conseguenze cliniche (ad esempio neutropenia di grado 4 che duri più di sette giorni o neutropenia febbrile verranno considerate come DLT)

- Altre tossicità di grado 3 o maggiori che non migliorino a grado 1 o al basale entro 7 giorni di trattamento massimale della tossicità (eccetto neutropenia, astenia, aumento transitorio di AST e ALT, nausea, anemia e piastrinopenia)

- Non risoluzione a Grado 1 o basale per tossicità farmaco-relate (o, a discrezione dello sperimentatore, a grado 2 per tossicità non considerate a rischio per la salute del paziente) dopo aver ritardato l'avvio del trabectedin per un massimo di 2 settimane.

Per determinare il livello di dosaggio successivo, dovrà essere completata la valutazione delle DLTs durante le prime 6 settimane dopo la prima dose di olaparib e trabectedin.

#### **DOSE MASSIMA TOLLERATA (MTD)**

La MTD sarà la dose massima della combinazione di trabectedin e olaparib, in cui nessun paziente sperimenta un evento avverso pericoloso per la vita ed in cui 0/6, 1/6 o 2/6 pazienti (inferiore o uguale ad un terzo dei pazienti) sperimentano una DLT nelle prime 6 settimane dopo la prima somministrazione di olaparib e trabectedin.

#### **DOSE RACCOMANDATA DI FASE 2**

La dose raccomandata per gli studi di fase 2 (RP2D) sarà la MTD.

#### **Organizzazione dello studio**

Si tratta di uno studio dell'Italian Sarcoma Group coinvolgente i seguenti centri: IRCCS Candiolo, IOR Bologna, INT Milano. Il Data Centre dell'Italian Sarcoma Group o dell'IRCCS Candiolo effettueranno il monitoraggio dello studio.

#### **Popolazione dello studio**

Pazienti con età  $\geq 18$  affetti da sarcoma confermato istologicamente, che abbiano fallito il trattamento convenzionale per la loro patologia. Abbiamo previsto di arruolare circa 40 pazienti (range 12-50 pazienti).

### **Criteria d'inclusione**

1. Consenso informato scritto
2. diagnosi documentata istologicamente di sarcoma non operabile o metastatico in progressione dopo almeno una linea di trattamento precedente per la malattia avanzata.
3. presenza di malattia misurabile tramite TC o RM come definito dai criteri RECIST v1.1 (lesioni ossee sono ammesse). Valutazione basale deve essere eseguita non più di 28 giorni prima dell'avvio del trattamento
4. Performance Status secondo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) di 0/1 e attesa di vita stimata di almeno 3 mesi. Pazienti con ECOG PS di 2 sono eleggibili solo nel caso in cui il PS 2 sia dovuto unicamente a problemi ortopedici.
5. Attesa di vista stimata di almeno 4 mesi
6. Età  $\geq 18$  anni
7. Adeguata funzionalità midollare, epatica e renale definite dai seguenti esami di laboratorio da eseguire entro 7 giorni prima dell'avvio del trattamento:
  - emoglobina  $\geq 9.0$  g/dl
  - conta assoluta dei neutrofili  $\geq 1,500/\text{mm}^3$
  - conta piastrinica  $\geq 100,000/\mu\text{l}$
  - bilirubina  $\leq 1.5$  limite superiore di norma (LSN)
  - ALT e AST  $\leq 2.5 \times \text{LSN}$  ( $\leq 5 \times \text{SLN}$  per i pazienti con coinvolgimento epatico da parte del tumore)
  - fosfatasi alcalina  $< 2.5 \times \text{LSN}$  (considerare l'isoenzima 5-nucleotidase o la gamma glutamyl transpeptidasi (GGT) nel caso in cui l'elevazione possa essere di origine ossea)
  - PT-INR/PTT  $< 1.5 \times \text{LSN}$  (Pazienti che sono sottoposti a terapia anticoagulante con un agente come warfarin o eparina possono essere arruolati a patto che non ci sia evidenza di precedente alterazione di questi parametri)
  - creatinina sierica  $\leq 1.5 \times \text{LSN}$  o clearance creatinica  $\geq 50$  ml/min
  - Albumina  $> 25$  g/l
  - Creatine fosfochinasi (CPK)  $< 2.5 \times \text{LSN}$

### **Criteria di esclusione:**

I pazienti con i seguenti criteri al momento dello screening sono esclusi:

1. Coinvolgimento nella pianificazione e/o nella conduzione dello studio
2. Precedente arruolamento nello studio
3. Coinvolgimento in un trial clinico con un prodotto sperimentale nelle 4 settimane precedenti l'avvio dello studio
4. Tossicità persistente ( $\geq \text{CTCAE}$  grade 2) con l'eccezione dell'alopecia causata da trattamenti antitumorali precedenti
5. demenza o significativa alterazione dello stato mentale
6. condizioni mediche severe e/o incontrollate come angina pectoris, scompenso cardiaco sintomatico, infarto miocardico meno di 6 mesi prima, aritmia cardiaca seria non controllata, iperlipidemia non controllata, infezione severa attiva o non controllata, cirrosi epatica, epatite cronica o persistente attiva, funzionalità polmonare compromessa.
7. storia di infezione da HIV
8. Infezione clinicamente severa ( $>$  grado 2 sec NCI-CTCAE version 4.03) in fase attiva.
9. storia di epatite virale attiva (HBV o HCV)
10. presenza di metastasi cerebrali o meningee sintomatiche.

11. epilessia che richiede trattamento farmacologico
12. gravidanza o allattamento. Donne in età fertile devono effettuare un test di gravidanza che deve essere negativo entro 7 giorni prima dell'avvio del trattamento. Durante lo studio e per 5 mesi dopo l'ultima assunzione dei farmaci in studio devono essere utilizzate adeguate misure anticoncezionali da parte di pazienti di entrambi i sessi e dai loro partner. La postmenopausa è definita come:
  - Amenorrea per 1 anno o più dopo cessazione di terapia ormonale esogena
  - Livelli di LH e FSH nel range post-menopausale per donne di età inferiore a 50 anni
  - Ooforectomia radio-indotta con più di un anno dall'ultima mestruazione
  - Menopausa indotta da chemioterapia con più di un anno di intervallo dall'ultima mestruazione
  - o sterilizzazione chirurgica (ooforectomia bilaterale o isterectomia).
13. storia di diatesi emorragica
14. pazienti in terapia sostitutiva dialitica
15. pazienti con impossibilità alla deglutizione di medicinali per via orale
16. diabete non controllato (glicemia a digiuno > 2 LSN)
17. pazienti in terapia cronica con corticosteroidi o altro agente immunosoppressore (sono accettati corticosteroidi con dosaggio giornaliero equivalente di prednisone ≤ 20 mg in caso di insufficienza surrenalica). Corticosteroidi topici o per via inalatoria sono invece concessi
18. storia di altra patologia tumorale nei 5 anni precedenti con l'eccezione di tumori cutanei non melanotici o tumore della cervice in situ trattati radicalmente
19. chemioterapia, immunoterapia o altri agenti sperimentali antitumorali nelle 4 settimane precedenti l'avvio dello studio.
20. radioterapia durante lo studio o nelle 3 settimane precedenti l'avvio dello studio. è ammessa la radioterapia a scopo palliativo.
21. interventi di chirurgia maggiore nelle 4 settimane precedenti l'avvio dello studio
22. Trattamento all'interno di trial clinici con prodotti sperimentali nelle 4 settimane precedenti l'avvio dello studio
23. precedente esposizione alle molecole in studio o loro analoghi
24. nota ipersensibilità a trabectedina, olaparib o ai loro eccipienti
25. abuso di sostanze I pazienti possono ricevere terapia con bifosfonati per le metastasi ossee prima e durante lo studio a patto che la dose sia stabile nel tempo e la prima somministrazione sia avvenuta almeno 4 settimane prima dell'avvio dello studio
26. Storia di abuso di sostanze o condizioni mediche, psicologiche o sociali che possano interferire con la partecipazione allo studio e con la valutazione dei risultati dello studio
27. storia di non compliance ai trattamenti medici o inabilità o impossibilità o non volontà di presentarsi alle visite programmate.
28. Intervallo QT corretto all'elettrocardiogramma a 12 derivazioni (QTc) > 470 ms o storia familiare di sindrome del QT lungo
29. Uso concomitante di forti inibitori o induttori del CYP3A4
30. Pazienti con sindrome mielodisplastica o leucemia acuta

#### **Trattamento (Descrizione)**

##### **Trabectedin:**

Livelli di dose: 0.675 mg/m<sup>2</sup>; 0.920 mg/m<sup>2</sup>; 1.1 mg/m<sup>2</sup>; 1.3 mg/m<sup>2</sup>

Somministrazione ripetuta ogni 21 giorni

##### **Olaparib:**

Livelli di dose: 100 mg b.i.d.; 200 mg b.i.d.; 300 mg b.i.d.

Somministrazione quotidiana



## **Trattamenti concomitanti**

### Consentiti:

- I pazienti possono ricevere cure palliative e di supporto per qualsiasi malattia sottostante.
- I farmaci destinati esclusivamente a terapia di supporto (ad esempio, trasfusioni di globuli rossi o di piastrine, analgesici, antibiotici, antiemetici, antidiarroici, o antidepressivi) possono essere usati a discrezione del ricercatore.
- La radioterapia palliativa durante lo studio sarà consentita per il controllo locale del dolore a condizione che 1) secondo il parere dello sperimentatore, la malattia del paziente non sia in progressione, 2) non più del 10% del midollo osseo del paziente venga irradiato e 3) il campo di radiazione non comprenda una lesione bersaglio.
- In generale, i fattori di crescita stimolanti le colonie granulocitarie non possono essere utilizzati come supporto profilattico di episodi di grave mielosoppressione, ma nel trattamento della neutropenia grave o di neutropenia febbrile in seguito alla somministrazione dei farmaci in studio quando clinicamente indicato o, a discrezione del ricercatore, tuttavia essi non possono sostituire una necessaria riduzione di dose.
- L'eritropoietina può essere usata a discrezione del ricercatore. I pazienti trattati cronicamente con eritropoietina sono consentiti a condizione che non sia stato fatto un aggiustamento della dose entro 2 mesi prima dello studio. La profilassi primaria con eritropoietina non è consentita, tuttavia la profilassi secondaria è consentita a condizione che essa non sostituisca una necessaria riduzione di dose.
- Steroidi: corticosteroidi topici e per via inalatoria a dosi standard sono ammessi. I pazienti con insufficienza surrenalica possono assumere fino a 20 mg di prednisone o equivalente al giorno.

### Non consentiti:

- L'aggiunta di qualsiasi altro trattamento concomitante antineoplastico (tra cui terapie citotossiche, ormonali, omeopatiche o immunologiche) potrebbe essere confondente per la valutazione della sicurezza ed efficacia e, pertanto, non è consentito.
- A causa del potenziale sconosciuto di interazione farmaco-farmaco, l'uso di terapie non approvate, naturali, omeopatiche, o olistiche non è consentito.
- I pazienti che iniziano una nuova terapia sperimentale, chemioterapia, terapia con citochine, o immunoterapia (inclusi i vaccini) per il loro sarcoma non devono ricevere ulteriore trattamento all'interno di questo studio.

### Altri

La co-somministrazione di trabectedin ed olaparib con potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitata. Se questo non è possibile, è necessario eseguire uno stretto monitoraggio delle tossicità e dovrebbe essere presa in considerazione la riduzione delle dosi di trabectedin e olaparib. Si deve usare cautela se vengono somministrati in concomitanza con trabectedin ed olaparib prodotti medicinali associati ad epatotossicità, in quanto questo rischio potrebbe aumentare. L'uso concomitante del trabectedin con la fenitoina potrebbe ridurre l'assorbimento della fenitoina con conseguente esacerbazione delle convulsioni. L'associazione di trabectedin e olaparib con fenitoina o vaccini vivi attenuati non è raccomandata mentre è specificamente controindicata la somministrazione con il vaccino contro la febbre gialla. L'uso concomitante del trabectedin con l'alcol deve essere evitato. Le donne in età fertile devono utilizzare un contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 5 mesi successivi, ed informare immediatamente il medico curante se si verifica una gravidanza. Gli uomini in età fertile devono utilizzare un contraccettivo efficace durante il trattamento e 5 mesi dopo il trattamento.

### Effetti di altre sostanze sul trabectedin

In vivo non sono stati effettuati studi di interazione. Dal momento che trabectedin è metabolizzato principalmente dal CYP3A4, la co-somministrazione di sostanze che inibiscono questo isoenzima, quali ketoconazolo, fluconazolo, ritonavir, claritromicina o aprepitant, potrebbe ridurre il metabolismo ed aumentare le concentrazioni di trabectedin. Se tali combinazioni sono necessarie, si richiede uno stretto monitoraggio delle tossicità.

Ugualmente la co-somministrazione di potenti induttori di questo enzima (ad esempio rifampicina, fenobarbital, erba di San Giovanni) può ridurre l'esposizione sistemica al trabectedin.

Dati preclinici hanno dimostrato che trabectedin è un substrato per la P-gp. La somministrazione concomitante di inibitori della P-gp, ad esempio ciclosporina e verapamil, può alterare la distribuzione e/o l'eliminazione.

I pazienti che assumono farmaci con indice terapeutico stretto devono essere monitorati in modo attivamente. Questi farmaci comprendono warfarin, fenitoina, chinidina, carbamazepina, fenobarbital, ciclosporina e digossina.

Se il paziente necessita della somministrazione concomitante di forti induttori del CYP3A4 (ad esempio, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, fenobarbitale, erba di San Giovanni), deve essere considerato un aggiustamento del dosaggio dei farmaci. Tuttavia, qualsiasi aggiustamento della dose deve essere attentamente valutato tenendo in considerazione le interazioni farmacologiche tra trabectedin ed olaparib.

In vivo non sono stati ancora condotti per olaparib studi ufficiali di interazione farmaco-farmaco. In conformità a dati in vitro e clinici è improbabile che si verifichino interazioni farmacologiche clinicamente significative attraverso l'inibizione o induzione dell'attività dell'enzima CYP. Dati in vitro hanno dimostrato che l'enzima più importante responsabile della formazione dei tre principali metaboliti di olaparib è CYP3A4 e dati in vivo hanno dimostrato che il metabolismo è un'importante via di clearance nell'uomo. Di conseguenza, al fine di garantire la sicurezza del paziente, i potenti inibitori del CYP3A4 non devono essere utilizzati per tutti i pazienti trattati con olaparib. I dati in vitro, a concentrazioni nel range che potrebbero essere sperimentate in vivo nell'uomo dopo somministrazione della formulazione in compresse, hanno dimostrato che olaparib è un inibitore della OATP1B1. Ulteriori studi in vitro sono in corso. Una valutazione preliminare degli effetti di un pasto leggero sulla farmacocinetica di olaparib somministrato con la formulazione in compresse non ha mostrato alcuna evidenza di un impatto importante sulla esposizione a olaparib (aumento medio del 14% nella C<sub>max</sub> e AUC<sub>0-24</sub>). Studi futuri permetteranno quindi ai pazienti di assumere le loro compresse di olaparib con uno spuntino leggero; i pazienti che assumono le capsule dovrebbero continuare ad assumere il farmaco a digiuno.

<b>Trattamento di riferimento o Modalità/ trattamento o Modalità di confronto (Descrizione)</b>
Non applicabile
<b>Normativa di riferimento</b>
Non applicabile
<b>Razionale per la selezione del riferimento</b>
Non applicabile
<b>Assegnazione dei soggetti ai bracci dello studio o gruppi (randomizzazione/stratificazione)</b>
Non applicabile
<b>Confondenti</b>
Non applicabile
<b>Terapie concomitanti</b>
Non applicabile

**Variabili di sicurezza**

I profili generali di sicurezza e tollerabilità di Olaparib e trabectedin saranno caratterizzati per tipologia, frequenza, gravità (secondo la classificazione dalla versione 4.0 del National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)), i tempi e relazioni di eventi avversi a terapia sperimentale e anomalie di laboratorio.

Valori di laboratorio, segni vitali, ECG, ecocardiogrammi, esami radiologici e visite cliniche saranno utilizzati per valutare i parametri di sicurezza.

**Variabili di efficacia**

- Migliore risposta globale (OR)
- Tasso di beneficio clinico (CBR)
- Indice di modulazione della crescita (GMI)
- Sopravvivenza globale (OS)
- Durate della risposta clinica (DOR)
- Periodo libero da progressione (PFS)

Vedi i dettagli riportati oltre

**Altre variabili**

- Analisi di farmacocinetica: Sia per Trabectedin sia per Olaparib tutte le analisi di farmacocinetica saranno effettuate solo per i primi 2 cicli.
- Analisi dei biomarcatori: per i biomarcatori saranno eseguite statistiche descrittive (media, mediana, deviazione standard, quartili, minimo e massimo etc). Saranno inoltre eseguite statistiche riassuntive per ogni cambiamento nella popolazione mononucleare e/o attivazione tra basale e successive time points. Questi dati verranno inoltre utilizzati per valutare le correlazioni tra la somministrazione di Olaparib e questi obiettivi di farmacodinamica.
- Analisi del profilo molecolare: saranno condotte diverse valutazioni geniche (espressione, amplificazione/delezione, polimorfismi di singoli nucleotidi) sui geni correlati alla risposta al danno al DNA (DDR) (BRCA 1 -2, ERCC 1 -2 - 5, XRCC 1-2-3, RAD51 e 53BP1, PARP 1-2), e sugli enzimi metabolici epatici (CYP3A4, CYP2C8). L'analisi statistica sarà effettuata per indagare l'associazione tra risposta e polimorfismi di questi geni, e l'associazione tra eventi avversi e polimorfismi di questi geni.

**Misurazione dei risultati (come sono valutati)**

Le variabili di efficacia (PFS, OS, ORR, durata della risposta, indice di modulazione della crescita) verranno valutate mediante TC e/o RMN e PET.

I segni vitali + Test di laboratorio + ECG ed ecocardiogramma + esami radiologici verranno utilizzati per valutare la tossicità.

Tecniche di biologia molecolare ed immunoistochimica permetteranno di valutare le correlazioni tra i biomarcatori, espressione genica e gli outcome di sopravvivenza.

**Progetto e metodologia statistica ed analitica**

Poiché lo scopo primario di questo studio è di determinare la dose raccomandata per i trial di Fase 2, non sono in programma ipotesi statistiche specifiche in materia di sicurezza, PK, PD ed efficacia. Le statistiche descrittive saranno utilizzate per riassumere tutte le caratteristiche del paziente, la somministrazione del trattamento/compliance, gli obiettivi di efficacia, i parametri di sicurezza, e le variabili di PK. I dati verranno anche riportati graficamente, quando appropriato.

Determinazione della dimensione del campione

Un minimo di 3 pazienti saranno trattati ad ogni livello di dose prima di passare al successivo ed un minimo di 12 pazienti saranno studiati alla MTD per determinare la sua idoneità come dose raccomandata per gli studi di Fase 2 di combinazione. Pazienti supplementari possono essere inseriti, se necessario, in qualsiasi livello di dose, compresi i livelli di dosaggio intermedi. Pertanto, la dimensione del campione è determinata empiricamente e si prevede che circa 12 - 50 pazienti saranno arruolati in questo studio.

## **ANALISI DEGLI OBIETTIVI**

### ANALISI DI SICUREZZA

I profili generali di sicurezza e la tollerabilità di Olaparib e trabectedin saranno caratterizzati per tipologia, frequenza, gravità (come classificato dalla versione 4.0 del National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)), tempi e relazioni degli eventi avversi rispetto alla terapia sperimentale e alle anomalie di laboratorio.

### **ANALISI DEGLI OBIETTIVI SECONDARI**

#### ANALISI DI EFFICACIA

- Miglior risposta globale (OR): Per i pazienti con malattia misurabile, la migliore risposta globale sarà definita in base ai criteri RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor version 1.1). Per i pazienti senza malattia misurabile, la migliore risposta globale può essere una risposta completa (CR) (nessuna evidenza di malattia), progressione di malattia (PD) (es. progressione inequivocabile nelle lesioni non misurabili o nuova lesione), o stabilità di malattia (SD) in tutti gli altri casi. Verrà fornito l'elenco dei pazienti con il loro stato di misurabilità al basale e la migliore risposta globale durante lo studio. Sarà eseguita una valutazione specifica dei pattern di risposta non dimensionali (Choi e criteri PERCIST).
- Tasso di beneficio clinico (CBR): sarà definito come il tasso di CR + PR (risposta parziale) + SD della durata di almeno 12 settimane. CR, PR e SD saranno definiti secondo la classificazione RECIST v 1.1.
- Indice di modulazione della crescita (GMI): Come parametro aggiuntivo nella valutazione dell'attività dei farmaci in studio l'indice di modulazione della crescita sarà valutato come definito da Von Hoff e Penel.
- Sopravvivenza globale (OS): è definita come il tempo dalla data di arruolamento alla data del decesso o alla data di censura a due anni se paziente ancora in vita al momento dell'analisi (a seconda dei casi). In assenza di conferma della morte, il tempo di sopravvivenza sarà censurato in occasione dell'ultima data in cui era noto lo stato in vita del paziente. Per calcolare la sopravvivenza mediana verrà utilizzato il metodo di Kaplan-Meier.
- Durata della risposta clinica (DOR): la durata della risposta obiettiva (CR o PR) sarà misurata a partire dalla data in cui è stata inizialmente documentata una CR o PR (a seconda di quale si sia verificata prima) sino alla data di progressione o morte causate dalla progressione di malattia, a seconda di quale si verifica prima. La durata della CR sarà misurata a partire dalla data di documentata CR fino alla data di progressione o morte causate dalla progressione di malattia, a seconda di quale si verifica prima. I pazienti che all'ultima visita sono noti essere liberi da progressione sono censurati alla data dell'ultimo contatto come liberi da progressione, con le seguenti eccezioni. I pazienti che escono dal trattamento prima della progressione continueranno ad essere seguiti nel follow-up fino a quando non inizieranno un nuovo trattamento. La data del nuovo trattamento sarà utilizzata come data di progressione a meno che meno che il paziente non sia andato incontro a progressione di malattia durante il nuovo trattamento, a seconda del giudizio dallo Sponsor. Se il paziente non è chiaramente andato incontro a progressione, sarà censura la data del nuovo trattamento. I pazienti, che muoiono per cause chiaramente non dovute alla malattia prima della progressione, a discrezione dallo Sponsor, saranno censurati alla data dell'ultima visita in cui erano liberi da progressione.

Altrimenti sarà utilizzata la data del decesso come data di progressione.

- **Periodo libero da progressione (PFS):** è definito come il tempo dalla data di arruolamento alla data della prima documentazione di progressione di malattia o alla morte per qualsiasi causa. I dati di PFS saranno censurati dal giorno successivo alla data dell'ultima rivalutazione che documenti l'assenza di progressione di malattia per i pazienti che non hanno una progressione obiettiva del tumore e sono ancora in studio al momento dell'analisi, sono oggetto di un trattamento antitumorale diverso dal trattamento in studio, o sono stati rimossi dal follow-up prima della documentazione obiettiva di progressione. Per ottenere la PFS mediana sarà utilizzato il metodo di Kaplan-Meier.

#### **ANALISI DEGLI ALTRI OBIETTIVI**

##### ANALISI DI FARMACOCINETICA

I dati di concentrazione-tempo (rispettivamente del primo ciclo per olaparib e del secondo ciclo per trabectedin) saranno utilizzati per una valutazione preliminare degli effetti della terapia di combinazione di trabectedin e Olaparib sulla farmacocinetica della singola dose dei farmaci.

I dati saranno analizzati con metodi non compartimentali. I seguenti parametri di PK saranno ottenuti per trabectedin nel Ciclo 1 (terapia con trabectedin in monoterapia il giorno 1): concentrazione al termine dell'infusione ( $C_0$ ), l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC), e, se i dati lo permettono, emivita terminale ( $t_{1/2}$ ). I seguenti parametri di PK verranno ottenuti per olaparib: la *run-in* phase fornirà il profilo allo *steady state* dell'olaparib da solo, verranno quindi calcolate la concentrazione massima ( $C_{maxss}$ ), la concentrazione minima ( $C_{minss}$ ) e la AUC<sub>ss</sub>. Per questi parametri vengono calcolate le seguenti statistiche descrittive: media, deviazione standard, coefficiente di variazione, mediana e media geometrica. Ogni interazione farmaco-farmaco verrà attentamente ricercata valutando i rapporti tra i parametri (in combinazione/farmaco da solo).

La valutazione degli effetti di trabectedin sulla PK di olaparib verrà effettuata tramite la comparazione (in ogni singolo paziente) dei parametri di olaparib al ciclo 2 con i parametri ottenuti al giorno -5. La valutazione dell'effetto di olaparib sulla PK di trabectedin verrà effettuata attraverso la comparazione (in ogni singolo paziente) della PK di trabectedin al ciclo 2 con i parametri della PK di trabectedin al ciclo 1.

Questo permetterà di confrontare la farmacocinetica di olaparib allo *steady state* in presenza e in assenza di trabectedin somministrato contemporaneamente e la PK della singola dose di trabectedin in presenza e in assenza di olaparib allo *steady state*.

Tutti i campioni per la farmacocinetica verranno prelevati unicamente durante i primi 2 cicli salvo che delle evidenze farmacologiche non richiedano ulteriori studi.

##### Trabectedin

Ciclo 1: baseline (immediatamente prima della somministrazione di trabectedin), +3 h; +24 h; +25 h; +29 h; +48 h; giorno 4; giorno 8; giorno 15; giorno 22 e/o prima della somministrazione dei farmaci al giorno 1 del ciclo 2 (Se il giorno 22 è il giorno di inizio del ciclo 2, il campione del giorno 22 coinciderà con il campione di pre - dose che deve essere eseguita immediatamente prima della somministrazione olaparib il giorno 1 del ciclo 2).

Ciclo 2: pre-dose; +3 h; +24 h; +25 h; +29 h; +48 h; giorno 4; giorno 8; giorno 15..

##### Olaparib

*Run-in phase:* raccogliere un campione immediatamente prima della dose di olaparib del mattino. Successivamente verranno raccolti campioni a +1h +3h +5h +7h dopo la somministrazione di olaparib e l'ultimo campione verrà prelevato a +12h dalla somministrazione. Dopodiché la somministrazione di olaparib viene temporaneamente interrotta.

Ciclo 2, Day 1: pre dose; +1 h; +3 h; +5 h; +7 h; + 12 h.

A partire dal giorno 4 di ogni ciclo i prelievi per la PK possono avere una flessibilità di +/- 3 h per ragioni logistiche.

**PER I DETTAGLI SULLA RACCOLTA DEI CAMPIONI, SULLA PROCESSAZIONE, L'INVIO E LE INFORMAZIONI DEL PERSONALE DA CONTATTARE FARE RIFERIMENTO ALLA APPENDICE 8 DEL PROTOCOLLO SUGLI STUDI DI FARMACOCINETICA E SUI BIOMARCATORI.**

#### ANALISI DEI BIOMARCATORI

Statistiche riassuntive (media, mediana, deviazione standard, quartili, minimo e massimo, etc) saranno fornite per i biomarcatori. I campioni saranno raccolti nei seguenti time points: prima della somministrazione (basale) di trabectedin ed Olaparib, dopo la somministrazione di trabectedin, ma prima della prima dose di olaparib, ed il giorno 8 (ciclo 1), quindi immediatamente prima e dopo l'infusione di trabectedin ad ogni ciclo ed al termine del trattamento. Saranno fornite anche le statistiche riassuntive relative ad ogni variazione tra il basale ed i successivi time points relative alle popolazioni mononucleari e/o alla loro attivazione. Questi dati verranno anche utilizzati per esplorare qualsiasi correlazione tra dose di Olaparib e gli obiettivi farmacodinamici.

#### ANALISI DEI PROFILI MOLECOLARI

Saranno condotte diverse valutazioni genetiche (espressione, amplificazione/delezione, polimorfismi di singoli nucleotidi) sui geni DDR-relati (BRCA 1 -2, ERCC 1 -2 - 5, XRCC 1-2-3, RAD51 e 53BP1, PARP 1-2) e sugli enzimi epatici coinvolti nel metabolismo dei farmaci (CYP3A4, CYP2C8). L'analisi statistica sarà effettuata per indagare l'associazione tra risposta e polimorfismi di questi geni, e l'associazione tra eventi avversi e polimorfismi di questi geni.

#### **COMITATO DI MONITORAGGIO CLINICO DEI DATI (DMC)**

Non ci sarà un DMC esterno. Il Team Clinico monitorerà la sicurezza durante tutto lo studio attraverso le seguenti attività:

- Sorveglianza degli eventi avversi gravi (SAE) secondo le linee guida legislative;
- Monitoraggio di routine di eventi avversi non gravi registrati in CRF o nei documenti dei centri di sperimentazione;
- Incontri periodici sui singoli studi con gli sperimentatori principali per condividere le esperienze e garantire la comunicazione.

Ai fini del presente protocollo, si terranno regolarmente incontri/teleconferenze tra gli sperimentatori e lo sponsor prima di qualsiasi decisione di aumento della dose alla fine di ogni coorte di trattamento.

Il team di revisione della sicurezza sarà composto da personale dello Sponsor tra cui almeno un oncologo e uno statistico, oltre ad altro personale. Il team di revisione di sicurezza si riunirà periodicamente per esaminare i dati riassuntivi raccolti in database clinici e di sicurezza per tutti gli studi. I risultati degli incontri saranno documentati nei file di progetto e le azioni intraprese secondo i casi. I risultati che abbiano implicazioni immediate per la gestione dei pazienti in prova saranno comunicati a tutti gli sperimentatori principali nel lasso di tempo utilizzato per gli eventi avversi gravi inattesi correlati al farmaco.

#### **Criteria per la selezione dei casi valutabili**

La popolazione Intention To Treat (ITT) include tutti i pazienti arruolati nello studio che ricevono almeno una dose di trabectedin e olaparib. ITT rappresenta la popolazione valutabile per la sicurezza. I pazienti che escono dallo studio a causa di eventi avversi o tossicità prima della valutazione della risposta saranno considerati insuccessi terapeutici.

La popolazione del protocollo (PP) sarà composta da tutti i pazienti che: a) non hanno violato i criteri di inclusione e criteri di esclusione, b) hanno completato la fase di studio di trattamento o ritirati dallo studio per progressione o morte; c) sono usciti dallo studio per tossicità (AE relativi al farmaco in studio) e avevano almeno una rivalutazione successiva al basale.

Tutti i criteri di valutazione saranno calcolati nell'ITT e in PP.

Poiché l'obiettivo primario dello studio è di valutare la sicurezza della combinazione di trabectedin ed olaparib, l'analisi di sicurezza sarà effettuata sulla popolazione ITT. La valutazione di obiettivi di efficacia (ORR, CBR, PFS, OS, GMI, DOR) sarà effettuata primariamente sulla popolazione PP e confermato sulla popolazione ITT.

**Tempistiche dello studio:**

**Avvio dell'arruolamento:** giugno 2014

**Periodo di arruolamento:** circa 24 mesi

**Termine dell'arruolamento:** giugno 2016

**Pubblicazione dei risultati:** metà 2016

## Tabella del Programma delle attività.

PROGRAMMA DELLE ATTIVITA'																												
Periodo	Screening	Run-in phase		Ciclo 1						Ciclo 2						Ciclo 3			Ciclo 4			Ciclo 5 - CICLI DISPARI			ciclo 6 - CICLI PARI			visita di fine studio <sup>1</sup>
		-9	-5	1	2	4	8	12	15	18	1	2	4	8	12	15	18	1	8	15	1	8	15	1	8	15	1	
Giorno	-23 to -10																											
Firma del consenso informato <sup>2</sup>	X																											
Criteri d'inclusione/esclusione	X	X																										
Dati anagrafici	X																											
Anamnesi medica/chirurgica	X																											
Esame istologico della diagnosi iniziale	X																											
Revisione istologica	X																											
H&P <sup>3</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECOG Performance status	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Segni vitali, peso ed altezza <sup>4</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CBC <sup>5</sup>	X	X	X	X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ematochimici <sup>6</sup>	X	X	X	X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Coagulazione <sup>7</sup>	X	X		X		X		X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Esame urine o dipstick <sup>8</sup>	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X
Test di gravidanza su siero o urine <sup>9</sup>	X			X						X							X		X		X		X		X		X	
Stadiazione radiologica <sup>10</sup>	X														X						X						X	X
18F-FDG PET <sup>11</sup>	X													X														X
ECG a 12-derivazioni <sup>12</sup>	X	X		X	X					X	X						X			X				X			X	X
Ecocardiogramma con LVEF <sup>13</sup>	X														X													X
Somministrazione di trabectedin				X						X							X			X			X				X	
Contabilità e dispensazione di olaparib		X			X					X							X			X			X				X	X
Prelievi di PK <sup>14</sup>			X	X	X	X	X		X	X	X	X		X														
Prelievi per Biomarcatori <sup>15</sup>		X		X	X	X	X		X	X	X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X	X
Farmaci concomitanti	Registrati durante lo studio e fino a 28 giorni dall'ultima somministrazione dei farmaci in studio																											
Valutazione di sicurezza	Registrati durante lo studio e fino a 28 giorni dall'ultima somministrazione dei farmaci in studio																											
AEs/SAEs	Registrati durante lo studio e fino a 28 giorni dall'ultima somministrazione dei farmaci in studio																											
Follow up di sopravvivenza	Registrati durante lo studio e fino alla morte del paziente o alla sua perdita al follow up																											



- <sup>1</sup> La visita di fine studio avverrà entro 30 giorni dalla ultima somministrazione del trattamento in studio.
- <sup>2</sup> L'arruolamento nello studio è definito come la firma del consenso informato. Tutte le procedure di screening dovrebbero essere effettuate solo dopo la firma del consenso informato (solo la valutazione radiologica del tumore può essere eseguita prima della firma del consenso informato, se eseguita entro 28 giorni prima dell'inizio dei farmaci dello studio non deve essere ripetuta).
- <sup>3</sup> Anamnesi ed esame obiettivo (H & P): deve essere eseguito un esame obiettivo completo di segni vitali e valutazione del performance status ECOG entro 14 giorni dall'avvio del trattamento in studio. Devono essere registrati tutti i medicinali prescritti ed i farmaci da banco concomitanti. Dovrebbe essere eseguito un esame dettagliato dell'esatta dimensione e della posizione di tutte le lesioni tumorali (se visibili o palpabili). Segni e sintomi che erano presenti prima dell'arruolamento (firma del consenso informato) e sono in corso al momento in cui il consenso informato è firmato così come qualsiasi segno o sintomo che inizia o peggiora dopo l'arruolamento (anche se prima di iniziare il farmaco in studio) devono essere registrati come eventi avversi allo screening utilizzando la classificazione NCI-CTC v 4.03
- <sup>4</sup> L'altezza sarà misurata solo durante la prima visita. Il peso sarà misurato al giorno 1 di ogni ciclo. I segni vitali da valutare sono: frequenza cardiaca (HR), frequenza respiratoria (BR), pressione sanguigna (BP), Saturazione periferica di ossigeno tramite pulsossimetria (SO<sub>2</sub>) e temperatura corporea (T °). La misurazione della BP sarà eseguita utilizzando un bracciale manuale sullo stesso braccio con il paziente seduto per 5 minuti prima della valutazione.
- <sup>5</sup> Emocromocitometrico completo (CBC): emoglobina, ematocrito, conta delle piastrine, globuli bianchi (WBC). WBC dovrebbe includere la formula differenziale dei neutrofili, linfociti, monociti, basofili ed eosinofili.
- <sup>6</sup> Ematochimici: sodio, potassio, cloro, calcio, fosfato, magnesio, glucosio, creatinina, aspartato amino-transferasi (AST), alanina amino-transferasi (ALT), bilirubina, fosfatasi alcalina (ALP), acido urico, proteine totali, albumina, lipasi, amilasi, lattico deidrogenasi (LDH), Creatina chinasi (CK). Il TSH sarà dosato nel periodo di screening e il giorno 1 di ogni ciclo.
- <sup>7</sup> Coagulazione: Tempo di protrombina (PT) o International Normalized Ratio (PT-INR), tempo di tromboplastina parziale (PTT), fibrinogeno.
- <sup>8</sup> Esame urine: peso specifico, pH, glucosio, proteine, chetoni, analisi al microscopio per RBC, WBC, batteri, cristalli, cilindri. L'esame urine deve essere eseguito al momento dello screening, al basale e al giorno 1 del primo ciclo. Il dipstick sarà eseguito ogni altro time point e in caso di positività sarà eseguito l'esame delle urine.
- <sup>9</sup> Test di gravidanza su urine [o su siero] per le donne potenzialmente fertili effettuato nei 7 giorni precedenti l'avvio del trattamento (deve essere negativo)
- <sup>10</sup> Sarà utilizzata la valutazione radiologica che soddisfa i criteri standard di imaging standard per le lesioni nei rispettivi organi cioè TAC e/o RMN. Tutti i siti sospetti di malattia dovrebbero essere valutati mediante imaging. La TAC torace-addome-pelvi deve essere eseguita con contrasto iodato IV (se il contrasto iodato IV è controindicato viene eseguita senza mezzo di contrasto. La valutazione del tumore eseguita entro 28 giorni prima dell'inizio del farmaco in studio non si deve ripetere. La valutazione tumorale sarà eseguita ogni 2 cicli (dopo circa 6 +/- 1 settimana).
- <sup>11</sup> 18F-FDG PET sarà eseguita al basale, dopo 2 cicli ed al termine del trattamento.
- <sup>12</sup> ECG 12- derivazioni deve essere eseguito dopo 5 minuti di pausa
- <sup>13</sup> Ecocardiogramma con valutazione della LVEF sarà eseguito ogni 2 cicli per 6 cicli e successivamente ogni 4 cicli
- <sup>14</sup> Campioni di sangue saranno raccolti per la farmacocinetica di trabectedin come segue: Trabectedin: Ciclo 1: baseline (immediatamente prima della somministrazione di trabectedin), +3 h; +24 h; +25 h; +29 h; +48 h; giorno 4; giorno 8; giorno 15; giorno 22 e/o prima della somministrazione dei farmaci al giorno 1 del ciclo 2 (Se il giorno 22 è il giorno di inizio del ciclo 2, il campione del giorno 22 coinciderà con il campione di pre - dose che deve essere eseguita immediatamente prima della somministrazione olaparib il giorno 1 del ciclo 2). Ciclo 2: pre-dose; +3 h; +24 h; +25 h; +29 h; +48 h; giorno 4; giorno 8; giorno 15. Olaparib: *Run-in phase*: raccogliere un campione immediatamente prima della dose di olaparib del mattino. Successivamente verranno raccolti campioni a +1h +3h +5h +7h dopo la somministrazione di olaparib e l'ultimo campione verrà prelevato a +12h dalla somministrazione. Dopodiché la somministrazione di olaparib viene temporaneamente interrotta. Ciclo 2, Day 1: pre dose; +1 h; +3 h; +5 h; +7 h; + 12 h. A partire dal giorno 4 di ogni ciclo i prelievi per la PK possono avere una flessibilità di +/- 3 h per ragioni logistiche.
- <sup>15</sup> Campioni per i biomarcatori saranno raccolti nei seguenti time points: prima della somministrazione di trabectedin ed olaparib (basale), dopo la somministrazione di trabectedin, ma prima che venga somministrata la prima dose di olaparib, il giorno 8 (ciclo 1), e quindi ad ogni ciclo immediatamente prima e dopo l'infusione di trabectedin, al giorno 8 ed alla visita di fine trattamento

**Rigettato**

Rigettanti:

Data di rigetto:

**Approvato senza condizioni**

Approvanti:

Data di approvazione:

**Approvato con condizioni**

Approvanti:

Data di approvazione:

Riepilogo delle condizioni