



## SINOSSI



- Titolo:** Studio di fase 2 randomizzato sulla combinazione di trabectedin + olaparib vs. trabectedin in pazienti affetti da sarcoma non operabile avanzato o metastatico dopo il fallimento delle linee di trattamento standard.
- Nome dello studio clinico:** TOMAS-2
- Numero EUDRACT:** 2018-004497-10
- Farmaci testati:** trabectedin, olaparib
- Nome e indirizzo del Promotore e contatti:** I.S.G. Italian Sarcoma Group  
Sede operativa  
Via Cà Ricchi, 33 - 40068 San Lazzaro di Savena (BO)  
Italy  
Clinical Trial Unit: [clinicaltrials@italiansarcomagroup.org](mailto:clinicaltrials@italiansarcomagroup.org)
- Telefono del Promotore:** +39/051/014.59.78
- Nome dello studio/Versione/Data:** TOMAS-2 TRIAL vers. 2.0 12 Agosto 2019
- Fase di sviluppo:** Fase 2, studio controllato randomizzato
- Tipo:** No Profit
- Responsabile clinico dello studio e contatti:** Dott. Giovanni Grignani  
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)
- Laboratorio Biologico e responsabile:** Laboratorio di Oncologia Mredica  
Istituto di Candiolo – Fondazione del Piemonte per l’Oncologia.  
IRCCS  
Dr.ssa Ymera Pignocchino
- Autori dello studio:** Prof. Massimo Aglietta  
Dr. Giovanni Grignani  
Dr. Lorenzo D’Ambrosio  
Istituto di Candiolo - Fondazione del Piemonte per l’Oncologia. IRCCS

<p><b>Titolo dello studio:</b></p> <p>Studio di fase 2 randomizzato sulla combinazione di trabectedin + olaparib vs. trabectedin in pazienti affetti da sarcoma non operabile avanzato o metastatico dopo il fallimento delle linee di trattamento standard.</p>
<p><b>Acronimo del Trial:</b></p> <p>TOMAS-2</p>
<p><b>Indicazione</b></p> <p>Sarcomi inoperabili o metastatici dopo il fallimento delle terapie convenzionali</p>
<p><b>Razionale e scopo dello studio</b></p> <p>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 perinevrio) limiti l'estensione tumorale. Independentemente 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 terapeutico dei sarcomi può essere sintetizzato partendo dal presupposto 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.</p> <p>La trabectedina è un farmaco registrato per la seconda linea di trattamento dei sarcomi dei tessuti molli. Questo farmaco, impiegato in monoterapia e previa premedicazione con desametasone, 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. 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. Tale razionale teorico è stato esplorato da Pignochino e colleghi in ambito preclinico, che 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. Inoltre, sono stati recentemente pubblicati i dati dello studio di fase I (NCT02398058) in cui è stata valutata la combinazione di trabectedin e olaparib in pazienti affetti da sarcomi dei tessuti molli e dell'osso (BSTS), è stata identificata la dose raccomandata per lo studio di fase II e ne è stata verificata la fattibilità. Inoltre, nello studio sono stati registrati dati preliminari di attività dell'associazione, sia in termini di stabilizzazione che di risposta dimensionale di malattia.</p>

**Obiettivi primari dello studio**

Comparare l'attività antitumorale in termini di Sopravvivenza Libera da progressione (PFS) a 6 mesi di Trabectedin + Olaparib (T+O) vs. Trabectedin (T) in seconda (o successiva) linea di trattamento in pazienti affetti da STS recidivati o non resecabili in progressione dopo trattamento standard.

**Obiettivi secondari dello studio**

- ORR (secondo RECIST 1.1)
- ORR dopo revisione radiologica centralizzata in cieco;
- sopravvivenza globale (OS) a 12 mesi;
- durata della risposta;
- osservare i pattern di risposta non dimensionale;
- tasso di controllo di malattia;
- calcolare il Growth Modulation Index (GMI);
- sicurezza e qualità della vita (QoL);
- valutazione biomarcatori tumorali che possano correlare con il beneficio ottenuto dal trattamento in studio

**Disegno dello studio**

TOMAS-2 è uno studio clinico di Fase 2, multicentrico, in aperto, che sarà condotto in pazienti con sarcomi dei tessuti molli localmente avanzati non resecabili e metastatici. I partecipanti allo studio saranno randomizzati a ricevere secondo un rapporto 1:1 trabectedin 1.1 mg/m<sup>2</sup> in infusione continua di 24 ore ogni 3 settimane + olaparib compresse 150 mg BID vs. trabectedin 1.5 mg/m<sup>2</sup> in infusione continua di 24 ore ogni 3 settimane. Il trattamento proseguirà fino a progressione di malattia, tossicità intollerabile o decisione del paziente di sospendere il trattamento.

I pazienti saranno stratificati secondo i seguenti parametri: - istotipo (L-sarcomi vs. non L-sarcomi); - numero di precedenti linee di chemioterapia per la malattia avanzata (1 vs.  $\geq 2$ ).

Oltre ai criteri citati, è stata pianificata un'analisi esplorativa per sottogruppi secondo i seguenti parametri: - età (<65 vs.  $\geq 65$ ); - sesso (maschi vs. femmine); - istotipo (leiomioma uterino, leiomioma non uterino, liposarcoma mixoide, liposarcoma MDM2-amplificato, sarcoma sinoviale, sarcoma pleomorfo indifferenziato, altri STS); - performance status sec. ECOG (0 vs. 1); - espressione di PARP-1 su campioni tumorali su blocchetto paraffinato di archivio (alta vs. bassa); - deficit di ricombinazione omologa (sia BRCA che BRCAness) (presente vs. assente).

I pazienti continueranno il trattamento secondo giudizio clinico fino a progressione, tossicità, volontà del paziente o decisione del clinico di interrompere la terapia.

**Metodi statistici e determinazione della dimensione campionaria**

La randomizzazione verrà effettuata centralmente da un sistema computerizzato, usando il sistema a blocchi permutati, secondo i seguenti due fattori di stratificazione: - istotipo (L-sarcomi vs non-L-sarcomi); - n° di linee precedenti per la malattia avanza (1 vs.  $\geq 2$ ). I pazienti, i clinici e gli statistici saranno a conoscenza del gruppo di assegnazione dei pazienti mentre i radiologi no.

La dimensione campionaria è stata calcolata assumendo una randomizzazione 1:1, un PFS a 6 mesi per il braccio con solo trabectedin del 25%, e per il braccio con trabectedin + olaparib un PFS a 6 mesi del 40% (Hazard Ratio 0.67) . Assumendo un errore alfa = 0,1 (log-rank test a una coda) e una potenza dell'80% l'analisi primaria verrà effettuata quando saranno osservati almeno 110 di PFS. < will be performed when at least 110 PFS events will be observed. Assumiamo un tempo di arruolamento di 24 mesi e un period di follow-up pari almeno a 12 mesi dopo l'arruolamento dell'ultimo paziente.

Considerando il 10% di pazienti non valutabili pianifichiamo di arruolare un totale di 126 pazienti al fine di osservare il numero atteso di 110 eventi di PFS.

Il tasso atteso di screening failure è del 10%. Dopo l'arruolamento del 60° paziente verrà condotta un'analisi di futilità.

### **Popolazione dello studio**

Pazienti con età  $\geq 18$  affetti da sarcoma confermato istologicamente, che abbiano fallito il trattamento convenzionale per la loro patologia.

### **Criteri di 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. Almeno una linea precedente con chemioterapia a base di antracicline per la malattia avanzata o una malattia progredita/recidivate entro 6 mesi dal completamento di una terapia neoadiuvante/adiuvante a base di antracicline.
4. Revisione istologica centralizzata. La revisione centralizzata valuterà sia la diagnosi che l'adeguatezza del campione tumorale (il requisito minimo essenziale sarà la disponibilità di materiale fissato in blocco di paraffina derivante da una biopsia tru-cut con ago di 16-gauge o un campione di tessuto tumorale non necrotico derivante da intervento chirurgico)  
Il paziente deve aver inoltre acconsentito alla valutazione di BRCA1/2 (nel campione tumorale e nel sangue periferico) con lo scopo di una corretta interpretazione dei risultati dello studio.  
Per l'inclusione nello
  - i) Studio genetico esploratorio opzionale e nello
  - ii) Studio opzionale biologico sui biomarcatori i pazienti debbono rispondere ai seguenti criteri:
    - 4.1 Consenso informato scritto allo studio opzionale genetico
    - 4.2 Consenso informato scritto allo studio opzionale biologico sui biomarcatori
    - 4.3 Se il paziente non accetta di partecipare ai tali studi opzionali, non verrà in alcun modo penalizzato e non verrà escluso dello studio principale
5. Presenza di malattia misurabile tramite TC o RM come definito dai criteri RECIST v1.1 (le lesioni ossee sono ammesse). La valutazione basale deve essere eseguita non più di 28 giorni prima dell'avvio del trattamento
6. Performance Status secondo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) di 0/1. I pazienti con ECOG PS di 2 sono eleggibili solo nel caso in cui il PS 2 sia dovuto unicamente a problemi ortopedici.
7. Aspettativa di vita stimata di almeno 16 settimane
8. Età  $\geq 18$  anni
9. Frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\geq 50\%$  e/o superiore al limite inferiore di normalità
10. Adeguata funzionalità midollare, epatica e renale definite dai seguenti esami di laboratorio da eseguire entro 7 giorni prima dell'avvio del trattamento:
  - 10.1 Emoglobina  $> 9.0$  g/dl
  - 10.2 Conta assoluta dei neutrofili  $> 1,500/mm^3$
  - 10.3 Conta piastrinica  $\geq 150,000/\mu l$
  - 10.4 Bilirubina  $< 1.0$  Limite Superiore di Normalità (LSN) fatta eccezione dei pazienti con sindrome di Gilbert [iperbilirubinemia indiretta ereditaria] che debbono avere un valore di bilirubina  $< 2.0$  LSN
  - 10.5 ALT/SGOT e AST/SGPT  $< 2.5$  x LSN ( $< 5$  x SLN per i pazienti con coinvolgimento epatico da parte del tumore)
  - 10.6 Fosfatasi alcalina  $< 2.5$  x LSN (considerare l'isoenzima 5-nucleotidase o la gamma glutamyl transpeptidasi (GGT) nel caso in cui l'elevazione possa essere di origine ossea)
  - 10.7 PT-INR/PTT  $< 1.5$  x 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. Pazienti trattati con warfarin possono essere inclusi se il warfarin viene sostituita da eparina/fondaparinux a basso peso molecolare)
  - 10.8 Creatinina sierica  $< 1.5$  x LSN o clearance creatinica  $\geq 60$  ml/min utilizzando la formula di Cockcroft-Gault oppure calcolata sulle urine delle 24 hr.
  - 10.9 Albumina  $> 25$  g/l
  - 10.10. Fosfocreatin chinasi (CPK)  $< 2.5$  x LSN

10.11 Stato di post-manopausa o evidenza non gravidanza per donne in età fertile: test di gravidanza negativo nelle urine o nel siero entro 28 giorni dal trattamento di studio e confermato prima del trattamento il giorno 1

La postmenopausa è definita come:

- Amenorrea per 1 anno o più dopo la cessazione di trattamenti ormonali esogeni,
- Livelli di LH e di FSH nel range post-menopausale per le donne sotto i 50 anni
- ovariectomia indotta da radiazioni con le ultime mestruazioni > 1 anno precedente,
- menopausa indotta da chemioterapia con intervallo maggiore di 1 anno dalle ultime mestruazioni,
- o sterilizzazione chirurgica (ovariectomia bilaterale o isterectomia).

I pazienti di sesso maschile devono usare un profilattico durante il trattamento e per 5 mesi dopo l'ultima dose dei farmaci in studio quando hanno rapporti sessuali con una donna in età fertile (o in gravidanza).

Le donne partner di pazienti di sesso maschile, quando potenzialmente fertili, dovrebbero anche esse usare una forma di contraccezione efficace.

### **Criteri 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 all'avvio dello studio
4. Precedente terapia con trabectedina, olaparib o altri inibitori di PARP-1, o farmaci analoghi
5. Tossicità persistente ( $\geq$ CTCAE grado 2) con l'eccezione dell'alopecia causata da trattamenti antitumorali precedenti
6. Demenza o significativa alterazione dello stato mentale quali disordini psichiatrici che possono precludere la comprensione del consenso informato e l'adesione al protocollo.
7. Condizioni mediche severe e/o non controllate come angina pectoris, scompenso cardiaco sintomatico, infarto miocardico meno di 6 mesi prima, aritmia cardiaca severa non controllata, iperlipidemia non controllata, infezione severa attiva o non controllata, cirrosi epatica, epatite cronica o persistente attiva, funzionalità polmonare compromessa. In particolare in caso di storia di cardiopatia: insufficienza cardiaca congestizia > NYHA classe 2; malattia coronarica attiva (sono includibili pazienti con infarto miocardico oltre 6 mesi prima dell'ingresso nello studio); aritmie cardiache che richiedono una terapia antiaritmica (sono consentiti beta bloccanti o digossina) o ipertensione non controllata, compressione instabile del midollo spinale (non trattata e instabile per almeno 28 giorni prima dell'ingresso nello studio), sindrome della vena cava superiore, estesa malattia polmonare bilaterale alla scansione HRCT
8. Pazienti immunocompromessi come ad esempio pazienti che con nota siero positività ad HIV
9. Infezione clinicamente severa (> grado 2 sec NCI-CTCAE versione 5.0) in fase attiva.
10. Storia di epatite virale attiva (HBV o HCV). L'epatite virale B attiva (HBV) è definita come la positività nota all'antigene di superficie (HBsAg). Sono eleggibili i pazienti con infezione da HBV passata o risolta (definita come presenza di anticorpi anti-epatite B e assenza di HBsAg). I pazienti positivi per l'anticorpo del virus dell'epatite C (HCV) sono eleggibili solo se la PCR è negativa per HCV RNA
11. Presenza di metastasi cerebrali o meningee (a meno che siano trascorsi oltre 6 mesi dalla terapia definitiva, non sia necessario il trattamento con corticosteroidi, e che il paziente abbia una valutazione per imaging negativa entro 4 settimane dall'ingresso nello studio ed è clinicamente stabile rispetto al tumore al momento dell'inclusione in studio). Pazienti con compressione midollare non sono includibili nello studio a meno che non si ritenga che abbiano ricevuto un trattamento definitivo per questo ed evidenza di malattia clinicamente stabile per almeno 28 giorni.
12. Epilessia che richiede trattamento farmacologico (come ad esempio steroidi o anti-epilettici)
13. Gravidanza o allattamento. Donne in età fertile devono avere un test di gravidanza negativo entro 28 giorni dall'inizio del trattamento. Il test di gravidanza deve essere ripetuto e confermato negativo al giorno 1 del primo ciclo, prima dell'inizio della terapia. Sia le donne che gli uomini arruolati in questo studio devono mettere in atto adeguate barriere per il controllo delle nascite durante lo studio e per almeno 5 mesi dopo l'ultima dose dei farmaci in studio
14. Storia di diatesi emorragica.
15. Pazienti in terapia sostitutiva dialitica

16. Pazienti con impossibilità alla deglutizione di medicinali per via orale
17. Diabete non controllato (glicemia a digiuno > 2 LSN)
18. Pazienti in terapia cronica con corticosteroidi o altro agente immunosoppressore (sono accettati corticosteroidi con dosaggio giornaliero equivalente di prednisone  $\leq 20$  mg in caso di insufficienza surrenalica). Corticosteroidi topici o per via inalatoria sono invece concessi
19. 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, carcinoma duttale in situ (DCIS), carcinoma endometriale stadio 1, grado 1. Pazienti con una storia di carcinoma mammario triplo negativo localizzato possono essere incluse purché abbiano completato la loro terapia adiuvante da oltre tre anni al momento dell'inclusione, e che la paziente sia libera da ricaduta o da malattia metastatica
20. Pazienti con patologie concomitanti severe o non controllate che, a giudizio dello sperimentatore, possono porre a rischio la sicurezza del paziente o compromettere l'adesione al protocollo (come ad esempio la compromissione della funzione gastro intestinale, o patologie gastrointestinali che possono significativamente alterare l'assorbimento dei farmaci)
21. Chemioterapia, immunoterapia o altri agenti sperimentali antitumorali nelle 4 settimane precedenti l'avvio dello studio.
22. Radioterapia durante lo studio o nelle 3 settimane precedenti l'avvio dello studio. È ammessa la radioterapia a scopo palliativo.
23. Interventi di chirurgia maggiore nelle 4 settimane precedenti l'avvio dello studio. Al momento della randomizzazione, le ferite chirurgiche devono essere guarite e il paziente deve aver superato ogni complicazione diretta della chirurgia
24. Trattamento all'interno di trial clinici con prodotti sperimentali nelle 4 settimane precedenti l'avvio dello studio
25. Nota ipersensibilità a trabectedina, olaparib o ai loro eccipienti
26. I pazienti possono ricevere dosi stabili di bifosfonati per il trattamento delle metastasi ossee prima e durante lo studio, purché questi siano iniziati almeno 4 settimane prima del trattamento sperimentale
27. 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
28. Storia di non compliance ai trattamenti medici o inabilità o impossibilità o non volontà di presentarsi alle visite programmate.
29. ECG a riposo che, a giudizio dello sperimentatore, indica una problematica cardiaca potenziale reversibile (quali ischemia instabile, aritmia sintomatica instabile, insufficienza cardiaca congestizia, prolungamento dell'intervallo QTcF < 500 msec., disturbi elettrolitici) o pazienti con una storia familiare di sindrome del QT lungo. Intervallo QT corretto (QTc) all'elettrocardiogramma a 12 derivazioni calcolato utilizzando la formula di Bazget ( $QTc = QT / \sqrt{RR}$ )
30. Uso concomitante di inibitori forti del CYP3A4 (es: itraconazolo, telitromicina, claritromicina, inibitori della proteasi potenziati con ritonavir o cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir) o moderati inibitori del CYP3A4 (es: ciprofloxacina, eritromicina, diltiazem, fluconazolo, verapamil).  
Il periodo di washout richiesto prima di iniziare a studiare i farmaci è di 2 settimane.
31. Uso concomitante di forti induttori di CYP3A (es. fenobarbitale, enzalutamide, fenitoina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina e iperico/erba di San Giovanni) o moderati induttori di CYP3A (es: bosentan, efavirenz, modafinil).  
Il periodo di washout richiesto prima di iniziare i farmaci in studio è di 5 settimane per l'enzalutamide o il fenobarbitale e 3 settimane per gli altri farmaci
32. Precedente trapianto allogenico di midollo osseo o doppia trapianto di sangue del cordone ombelicale (dUBCT)
33. Pazienti con sindrome mielodisplastica o leucemia acuta.

#### Trattamento (descrizione)

I pazienti arruolati e randomizzati a solo trabectedin riceveranno il farmaco al dosaggio di  $1.5 \text{ mg/m}^2$  in infusione continua di 24 ore il primo giorno di ogni ciclo. Si considera un ciclo della durata di 21 giorni ( $\pm 3$  per motivi logistici).

I pazienti randomizzati al trattamento combinato (T+O) riceveranno il trabectedin al dosaggio di 1.1 mg/m<sup>2</sup> in infusione continua di 24 ore il primo giorno di ogni ciclo. Olaparib verrà somministrato in modo continuativo dal giorno 1 del 1° ciclo fino a tossicità o progressione di malattia. È previsto che, in caso di tossicità, il riciclo di trabectedin debba essere rinviato. Sono ammessi rinvii della somministrazione di trabectedin fino ad un massimo di 3 settimane. Sono previste riduzioni di dose di trabectedin e olaparib nel caso di comparsa di eventi avversi dose limitanti (cfr. protocollo clinico in esteso).

### **Trattamenti concomitanti**

#### Consentiti:

I pazienti possono ricevere trattamenti palliativi 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 irradiazione non comprenda una lesione bersaglio.

In generale, i fattori di crescita stimolanti le colonie granulocitarie (G-CSF) 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 arruolabili a condizione che non sia stato fatto un aggiustamento della dose di eritropoietina entro 2 mesi dall'avvio del trattamento nello 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 possono proseguire il 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 etilico 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 sulla trabectedina:

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, etc.) 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 alterarne la distribuzione e/o l'eliminazione.

I pazienti che assumono farmaci con indice terapeutico stretto devono essere monitorati in modo attivo. 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 di tali 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 il 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 Cmax e AUC0-24). 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

#### **Variabili di sicurezza**

I profili generali di sicurezza e tollerabilità di olaparib e trabectedin saranno caratterizzati tramite la registrazione degli eventi avversi o di anomalie di laboratorio, classificate in base a tipologia, frequenza, gravità (secondo la classificazione dalla versione 4.03 del National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), relazione temporale e causale tra gli eventi avversi stessi e la terapia sperimentale.

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

#### **Variabili di efficacia**

- Tasso globale di risposta (ORR)
- Tasso globale di risposta (ORR) secondo revisione centralizzata delle immagini
- Sopravvivenza globale (OS) con tasso di sopravvivenza globale a 12 mesi
- Periodo libero da progressione (PFS) con tasso libero da progressione a 6 mesi (6mPFS)
- Indice di modulazione della crescita (GMI)
- Tasso di controllo di malattia (DCR)
- Durate della risposta clinica (DOR)
- Pattern di risposta non dimensionale (ad es. funzionale o metabolica) sec. i criteri di risposta sec. Choi modificati.
- Qualità della vita (QoL)

#### **Altre variabili**



- 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 coinvolti nel metabolismo epatico (CYP3A4, CYP2C8). L'analisi statistica sarà effettuata per indagare l'associazione rispettivamente tra risposta e polimorfismi di questi geni, e tra eventi avversi e polimorfismi di questi geni.
- Analisi per sottogruppi predefinita: - età (<65 vs. ≥65); - sesso (maschi vs. femmine); - istotipo (leiomioma uterino, leiomioma non uterino, liposarcoma mixoide, liposarcoma MDM2-amplificato, sarcoma sinoviale, sarcoma pleomorfo indifferenziato, altri STS); - performance status sec. ECOG (0 vs. 1); - espressione di PARP-1 su campioni tumorali su blocchetto paraffinato di archivio (alta vs. bassa); - deficit di ricombinazione omologa (sia BRCA che BRCAness) (presente vs. assente)).
- 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 i successivi time-points

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

Le variabili di efficacia (PFS, OS, ORR, durata della risposta, GMI) verranno valutate mediante TC e/o RMN ±PET (ogni 2 cicli, ovvero 6 +/- 1 settimane) per i primi 6 cicli, poi ogni 6 – 8 settimane.

I segni vitali, i test di laboratorio, ECG, ecocardiogramma ed 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.

#### **Metodologia statistica ed analitica**

Statistiche descrittive saranno utilizzate per sintetizzare le caratteristiche di tutti i pazienti, la somministrazione del trattamento, gli endpoint di efficacia e i parametri di sicurezza. Quando appropriato, tali dati saranno anche rappresentati graficamente. Le variabili qualitative saranno comparate usando i test del  $\chi^2$  e il test di Fisher, quando indicato. Le differenze di proporzione saranno comparate assumendo una distribuzione normale. Un valore di  $\leq 0.05$  sarà considerato statisticamente significativo. Tutti gli endpoint di sopravvivenza saranno calcolati secondo il metodo di Kaplan-Meier e confrontato con il test log-rank a due code. Le stime di hazard ratio (HR) per ciascun fattore saranno calcolate con il metodo della regressione di Cox. Quando indicato, i test saranno a due code e i risultati saranno riportati con un intervallo di confidenza del 95% (95% CI) o con range interquartile. Se fattibile, analizzeremo anche i dati aggiustati per le variabili di stratificazione usati nella randomizzazione

#### **Analisi degli obiettivi**

##### **Obiettivo primario**

- Progressione Libera da Malattia (PFS) a 6 mesi secondo i criteri RECIST 1.1.

La PFS è definita 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 la data dell'ultima rivalutazione che documenta 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.

##### **Obiettivi secondari**

##### ANALISI DI EFFICACIA

- Tasso di risposta sec. i criteri Choi: tasso di CR + PR sec. i criteri Choi.
- Risposta secondo criteri modificati: utilizzando la valutazione di parametri contrastografici alla TC con m.d.c., alla PET, alla RM o alla scintigrafia ossea.

- Tasso di controllo della malattia (DCR): somma dei pazienti in SD, CR e PR, con risposta della durata di almeno 12 settimane.
- 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 (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 considerato il momento di censura la data dell'avvio 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.
- Migliore risposta globale (ORR)  
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
- 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.
- Indice di modulazione di crescita (GMI): calcolato secondo la formula  $GMI = TTP_n / TTP_{n-1}$ .  $GMI > 1.0$  verrà considerato come risultato positivo.
- Analisi della qualità della vita: verrà valutata tramite i questionari QLQ C30 ed EQ-5D. Verrà effettuata una valutazione prima dell'avvio del trattamento e al giorno 1 di ogni ciclo.

#### ANALISI DI SICUREZZA

- I profili generali di sicurezza e tollerabilità di olaparib e trabectedin saranno caratterizzati tramite la registrazione degli eventi avversi o di anomalie di laboratorio, classificate in base a tipologia, frequenza, gravità (secondo la classificazione dalla versione 4.03 del National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)), relazione temporale e causale tra gli eventi avversi stessi e la terapia sperimentale.

#### **Altri obiettivi**

##### 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, dopo la somministrazione di trabectedin il giorno 2 e il giorno 15 (ciclo 1 e ciclo 2).

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.

#### 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.

#### ANALISI ESPLORATORIO PER SOTTOGRUPPI

Saranno condotte analisi esplorative in base ai seguenti sottogruppi: - età (<65 vs. ≥65); - sesso (maschi vs. femmine); - istotipo (leiomioma uterino, leiomioma non uterino, liposarcoma mixoide, liposarcoma MDM2-amplificato, sarcoma sinoviale, sarcoma pleomorfo indifferenziato, altri STS); - performance status sec. ECOG (0 vs. 1); - espressione di PARP-1 su campioni tumorali su blocchetto paraffinato di archivio (alta vs. bassa); - deficit di ricombinazione omologa (sia BRCA che BRCAness) (presente vs. assente).

#### **Comitato di monitoraggio Clinico dei dati (DMC)**

Il trial sarà monitorato per garantire sia la protezione, la sicurezza e il benessere dei pazienti arruolati, sia la qualità dei dati raccolti. Il monitor dello studio verificherà tutti gli aspetti del trial, con un'attenzione specifica rispetto alle seguenti attività:

- Sorveglianza degli eventi avversi gravi (SAE) secondo le linee guida legislative (farmacovigilanza);
- 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.
- Saranno effettuati periodicamente audit in loco dallo Sponsor o dalla CRO, tramite un team apposito indipendente dal team che conduce lo studio.

#### **Criteri 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 anche 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: 24 mesi di arruolamento, 12 di follow up**

**Avvio dell'arruolamento:** Q3 2019

**Periodo di arruolamento:** circa 24 mesi

**Termine dell'arruolamento:** Q2 2021

**Completamento dello studio:** Q3 2022

**Pubblicazione dei risultati:** Q4 2022

