

SYNOPSIS

STUDENTITEL	<p>Window-of-opportunity – eine nichtrandomisierte, open-label Phase II Machbarkeitsstudie zur Verabreichung von Olaparib als Monotherapie (Kohorte A) oder in Kombination mit Durvalumab (Kohorte B) vor der primären Tumordebulking-Operation beim histologisch nachgewiesenen hochgradigen epithelialen Ovarialkarzinom (EOC)</p> <p>WoO: Window of Opportunity (“Gelegenheitsfenster”) Studie zu Olaparib und Durvalumab in histologisch nachgewiesenem EOC</p>
STUDIENCODE	AGO-OVAR 27
STUDIENPHASE	Phase II
SPONSOR	AGO Research GmbH
KOORDINIERENDER PRÜFER	Prof. Dr. med. Frederik Marmé
STUDIENBÜRO	<p>AGO Research GmbH / AGO Studiengruppe Kaiser-Friedrich-Ring 71 65185 Wiesbaden Fon: +49 (0) 611 880467 0 Fax: +49 (0) 611 880467 67 Email: office-wiesbaden@ago-ovar.de</p>
BIOSTATISTIKER	<p>Alexander Reuss Koordinierungszentrum für Klinische Studien Philipps-Universität Marburg Karl-von-Frisch-Str. 4, 35043 Marburg</p>
INDIKATION	<p>Patientinnen mit Verdacht auf ein fortgeschrittenes high-grade Ovarialkarzinom, für die eine diagnostische Laparoskopie zur histologischen Bestätigung der Diagnose geplant ist, werden nach der ersten Einwilligungserklärung in die Studie registriert. Patientinnen mit histologisch bestätigter Diagnose, für die eine primäre Debulking-Operation geplant ist, werden dann nach einer zweiten Einwilligungserklärung in die WoO-Behandlungsphase eingeschlossen.</p>
RATIONALE	<p>Bisher sind beim epithelialen Ovarialkarzinom keine klinisch verwendbaren prognostischen Biomarker für den Nutzen einer Behandlung mit PARP-Inhibitoren als auch mit Immuncheckpoint-Inhibitoren verfügbar.</p> <p>Gegenwärtig verwendet man das Ansprechen auf die platinbasierte Chemotherapie als Surrogatmarker für einen Nutzen der Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor. Dieser Surrogatmarker ist jedoch fehlerbehaftet, da auch platinresistente Patientinnen auf PARP-Inhibitoren ansprechen können bzw. umgekehrt Patientinnen, die auf Platin ansprechen, möglicherweise keinen Vorteil von der Behandlung mit PARP-Inhibitoren erfahren.</p> <p>Weder der Breast Cancer gene (BRCA) Mutationsstatus noch jedwede andere Begleitdiagnostik einer Homologen</p>

Rekombinationsdefizienz (HRD) sind hinreichende Mittel, um Patientinnen für die Therapie zu selektionieren. Funktionale Assays zum HRD-Status sind durch die Anforderung von nutzbaren Gewebeproben oder Biopsien während der Behandlung begrenzt. Neuere Hinweise legen außerdem nahe, dass Biopsien zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung besser zur Bestimmung des Langzeiteffektes von Immuncheckpoint-Inhibitoren geeignet sind, als Biopsien, die vor Beginn der Behandlung entnommen wurden.

Darüberhinaus kann die Wirksamkeit von zielgerichteten Agenzien in der Erhaltungssituation nicht verlässlich untersucht werden, da viele Patientinnen nach der Operation keine nachweisbare Erkrankung mehr aufweisen oder ein vollständiges Ansprechen erfahren oder nach der Chemotherapie keine messbare Erkrankung mehr aufweisen. Dies ist in der Erstlinien-Situation sogar noch maßgeblicher.

In vielen Fällen liegt zwischen der Verdachtsdiagnose und der primären Debulking-Operation ein Zeitfenster von mehreren Wochen, in welchem alle erforderlichen bildgebenden und diagnostischen Verfahren vor der Operation durchgeführt und die Operation geplant wird (Termin im Operationssaal, Zusammenstellung des Operationsteams, Kapazitäten der Intensivstation,...).

Die diagnostische Laparoskopie kann jedoch ohne Verzögerung durchgeführt werden, um eine histologische Diagnose des EOC zu erhalten. In vielen Ländern und Zentren ist dieses Vorgehen klinische Routine, um Patientinnen entweder für die primäre Debulking-Operation oder die neoadjuvante Chemotherapie zu selektionieren.

Laparoskopische Scores zur Vorhersage (z.B. Fagotti Score) wurden zu diesem Zweck entwickelt und prospektiv evaluiert. Das Zeitfenster vor der Debulking-Operation eröffnet die einzigartige Möglichkeit, das Ansprechen von unbehandelten EOCs auf zielgerichtete Therapien allein oder in Kombination direkt zu untersuchen. Zusätzlich erlaubt es sowohl die Entnahme von seriellen Gewebebiopsien (bei der Laparoskopie und zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung, bei der Debulking Operation) als auch serielle Flüssigbiopsien.

Anders als beim neoadjuvanten Konzept, können zielgerichtete Agenzien allein oder in Kombination während des "Window-of-Opportunity" verabreicht werden, ohne dass dabei der beobachtete Effekt von der hocheffektiven platinbasierten Chemotherapie überdeckt wird.

So vielversprechend dieses "Window-of-Opportunity" auch sein mag, die Definition eines verlässlichen Endpunktes, der das Ansprechen auf die Therapie reflektiert, bleibt eine Herausforderung. Die radiologische oder klinische Bewertung des Ansprechens ist genauso unzuverlässig wie Serum-Biomarker wie CA125 (Cancer Antigen 125) oder HE4 (Human Epididymis Protein 4).

Die pathologisch vollständige Remission, ein anerkannter Surrogatmarker für das Gesamtüberleben (OS) beim primären

Brustkrebs, tritt beim EOC, insbesondere in diesem kurzen Zeitfenster, selten auf.

Neueste Fortschritte bei den Flüssigbiopsien machen die Analyse zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) zu einem vielversprechenden Biomarker mit hoher Sensitivität, Spezifität, sowie einer potentiell hohen dynamischen Bandbreite.

TP53 (Tumor Specific Tumor Protein p53) Mutationen können in nahezu allen high-grade Ovarialkarzinomen nachgewiesen werden und sind ein frühes Event, welches bei der Mehrzahl der Fälle als klonal angenommen werden kann und in einer relativ hohen Frequenz der mutierten Allele resultiert.

Kürzlich konnte in einer randomisierten Phase III Studie zu einer zielgerichteten Therapie (PALOMA 3, CDK4/6 Inhibition) gezeigt werden, dass frühe Dynamiken (an Tag 15) von PIK3CA-Mutationen bei Patienten mit Östrogenrezeptor-positivem (ER+), metastasiertem Brustkrebs, einen Nutzen durch die experimentelle Therapie vorhersagen können (Vergleich zwischen ctDNA Respondern und Non-Respondern) und außerdem die Überlegenheit des experimentellen Arms (Vergleich zwischen dem Ansprechen der ctDNA in beiden Armen). Darüberhinaus konnte gezeigt werden, dass ctDNA Dynamiken (an Tag 15) bei Patienten mit einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) verlässlich das Ansprechen auf Nivolumab vorhersagen konnten. Zwei neoadjuvante Dosen Nivolumab (Q2W) bei Patienten, für die 4 Wochen später die Operation geplant war, zeigten ein erhebliches pathologisches Ansprechen bei 45% der Patienten ohne irgendwelche Sicherheitsbedenken.

In unserer Studie bewerten wir die Machbarkeit der Durchführung einer klinischen Studie in diesem Setting und die Sicherheit. Dies wird in zwei aufeinanderfolgenden Kohorten untersucht. Dabei erhält Kohorte A Olaparib als Monotherapie und Kohorte B Olaparib und Durvalumab in Kombination in der WoO-Phase. Zusätzlich möchten wir das Potential früher ctDNA Dynamiken untersuchen, um das Ansprechen auf zielgerichtete Therapien, die 3-4 Wochen vor der primären Debulking-Operation verabreicht werden, beim histologisch nachgewiesenen high-grade EOC vorherzusagen.

Nach vollständiger Durchführung der WoO-Phase der ersten Kohorte wird eine Trial-Steering-Komitee (TSC) – Sitzung stattfinden, um die Zwischenergebnisse aus der Kohorte A zu evaluieren und über die Realisierung von Kohorte B zu entscheiden.

STUDIENDESIGN

Eine multizentrische, prospektive, open-label, "Gelegenheitsfenster"-Studie.

Patientenpopulation:

Patientinnen mit Verdacht auf ein fortgeschrittenes high-grade Ovarialkarzinom, für die eine diagnostische Laparoskopie zur histologischen Bestätigung geplant ist, werden nach der ersten schriftlichen Einwilligungserklärung in die Studie registriert.

Nur Patientinnen mit der histologisch bestätigten Diagnose eines high-grade EOC, die Kandidatinnen für eine primäre Debulking-Operation sind und die auch alle anderen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, werden in die WoO-Behandlungsphase eingeschlossen.

WoO – vor der Behandlungsphase (Screening):

Eine erste Plasmaprobe für die ctDNA Analyse wird vor jeglicher operativer Intervention als Baseline-Probe entnommen. Patientinnen mit anderen Histologien als in den Ein- und Ausschlusskriterien definiert oder solche, die basierend auf der diagnostischen Laparoskopie, eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten sollen, gelten als Screening-Failures und werden ersetzt.

WoO - Behandlungsphase:

Nach der histologischen Bestätigung eines high-grade, epithelialen, nicht-muzinösen, nicht-klarzelligen Ovarialkarzinoms, werden die Patientinnen in 2 konsekutiven Kohorten (A, B) von 15-30 Patientinnen (Kohorte A) und 30 Patientinnen (Kohorte B) mit

- A) Olaparib allein
- B) Olaparib in Kombination mit Durvalumab

behandelt.

Die Behandlungszuweisung wird in 2 konsekutiven Kohorten und nicht per Randomisierung erfolgen. Dieses Vorgehen erlaubt die schrittweise Auswertung der Sicherheit und Machbarkeit dieses Konzepts. Ein Trial Steering Committee (TSC) wird zwischen den beiden Kohorten stattfinden, um die Sicherheit und Machbarkeit vor dem Start der zweiten Kohorte zu prüfen. Die Sicherheits-Nachverfolgung der ersten Kohorte wird 90 Tage nach der ersten Dosis der Studientherapie stattfinden. Nach der WoO-Behandlungsphase erfolgt die primäre Debulking-Operation und die platinbasierte Standard-Erstlinien-Chemotherapie gemäß Entscheidung des Arztes.

Erhaltung nach der Chemotherapie:

Nach Beendigung der Erstlinien-Chemotherapie erhalten die Patientinnen, die unter der Chemotherapie keinen Progress erlitten haben, eine Erhaltungstherapie gemäß der nationalen S3-Richtlinie und nach Wahl des behandelnden Arztes. Patientinnen, die alle möglichen Behandlungsregime gemäß nationaler Richtlinie erhalten haben, oder für die weitere zugelassene Behandlungsoptionen nicht verfügbar oder kontraindiziert sind, kann eine Erhaltungstherapie mit Olaparib als Studienware für bis zu 24 Monate angeboten werden. Für Kohorte B wird den Patientinnen Durvalumab als Studienbehandlung angeboten in Kombination mit Standard of Care (SoC) Chemotherapie und Bevacizumab, gefolgt von Durvalumab in der Erhaltung für insgesamt 24 Monate als Studienbehandlung in Kombination mit SoC Bevacizumab und Olaparib. Patientinnen, für die Niraparib in der Erhaltung die Therapie der Wahl darstellt, oder Patientinnen, die Bevacizumab nicht bekommen, können die Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination nicht erhalten. Es sei denn,

Bevacizumab ist kontraindiziert. In diesem Fall kann Durvalumab in Kombination mit SoC Chemotherapie und in der Erhaltung mit Olaparib angeboten werden. Für HRD-negative Patientinnen, die Bevacizumab in der Erhaltungstherapie bekommen sollen, sind sowohl Olaparib als auch Durvalumab Studienmedikation. Für HRD-positive Patientinnen, die Bevacizumab und Olaparib bekommen sollen, wird nur Durvalumab als Studienmedikation gegeben. Daten, die die Rationale und Sicherheit der Kombination aus Durvalumab, Bevacizumab und Olaparib unterstützen, basieren auf der randomisierten placebo-kontrollierten Phase III Studie AGO-OVAR 23/DUO-O.

Translationale Biomarker Forschung/Analyse:

Vorzugsweise 4 oder mindestens 1 (frisch eingefrorene und übereinstimmende FFPE Proben, Proben jeweils halbiert) Tumorproben aus vorzugsweise 4 verschiedenen Lokationen sollen für die translationale Forschung bei der Laparoskopie und bei der primären Debulking Operation gewonnen werden. Die Lokationen sollten so gut wie möglich übereinstimmen. Die Verfügbarkeit mindestens einer dieser Proben und dass diese die vordefinierten Kriterien erfüllen ist eine Voraussetzung für den Einschluss in die WoO-Behandlungsphase.

Plasmaproben für die ctDNA Analyse werden nach erfolgter erster Einwilligungserklärung vor der Laparoskopie und danach, vor dem Start der WoO-Behandlung, jede Woche während der WoO-Therapiephase und an definierten Zeitpunkten während der Chemotherapie und der Erhaltungstherapie entnommen.

Die Sequenzierung, Generierung von organoiden/PDX Modellen und die translationale Forschung werden in der zentralen Einrichtung der Medizinischen Fakultät Mannheim des Universitätsklinikums Heidelberg, des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), dem DKFZ-Hektor-Krebsinstitut Mannheim und an der Universitätsklinik Mannheim und dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) in Heidelberg durchgeführt.

ANZAHL DER PATIENTINNEN UND PRÜFSTELLEN	Es ist geplant, insgesamt 45-60 Patientinnen in die Studie einzuschließen (15-30 in der ersten und 30 in der zweiten Kohorte). Die Studie wird in 5-6 Prüfstellen der AGO Studiengruppe ausschließlich in Deutschland durchgeführt.
ZIELPOPULATION	Patientinnen mit Verdacht auf ein high-grade Ovarialkarzinom für die eine Laparoskopie zur histologischen Diagnose-sicherung und Planung der Behandlung geplant ist.
STUDIEN- ENDPUNKTE	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Machbarkeit der WoO-Behandlung, definiert als erfolgreiche Vervollständigung der WoO-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relative Dosisintensität (RDI) von $\geq 80\%$ (beschränkt auf die ersten 21 Tage der WoO-Behandlung) • Keine behandlungsbedingten Verzögerungen der Operation • Einhaltung der therapeutischen Strategie

- Keine klinische Progression vor der primären Debulking-Operation
- Keine behandlungsbedingten Toxizitäten jeglichen Grades, die nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Operateurs signifikant mit dem optimalen perioperativen Management der Patientin interferieren

Sekundäre Endpunkte:

- Sicherheit der WoO-Behandlung, bewertet durch den Anteil der Patientinnen, die ein AE (CTCAE v5.0) des Grades ≥ 3 im Zeitraum zwischen der Registrierung in die Studie bis 60 Tage nach der Operation oder 60 Tage nach dem ursprünglich geplanten Datum der Operation im Falle einer Umstellung der therapeutischen Strategie, entwickeln
- Anteil der Patientinnen, die zur Baseline positiv für ctDNA-Mutationen über einem vordefinierten Cut-off (Kopien/ml) sind
- Anteil der ctDNA an Tag 21 (CDR21), definiert als Verhältnis der Mutationshäufigkeit des mutierten ctDNA Allels mit der höchsten Häufigkeit (mutierte Kopien/ml) zur Baseline im Vergleich zur Baseline

Explorative Endpunkte:

- Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist definiert als die Zeit von der Registrierung in die Studie (PIC2) bis zur radiologischen Progression oder gemäß GCIG Kriterien im Rahmen des Routine-Follow-Up oder Tod ohne Progression oder klinische Deterioration des Leistungsstatus mit assoziierten Anzeichen der Erkrankung (z.B. Darmverschluss oder nicht-messbare Erkrankung)
- ctDNA Ansprechen
- PD-L1 Expression

EINSCHLUSS-KRITERIEN

1. Patientinnen mit einem mutmaßlichen und bisher unbehandelten fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, für die eine Laparoskopie zur histologischen Diagnosebestätigung und Planung der Behandlung vorgesehen ist
2. Die Patientin ist bereit und in der Lage den Anforderungen des Studienprotokolls einschließlich der Behandlung und den anberaumten Visiten und Untersuchungen und der Nachverfolgung während der Dauer der Studie nachzukommen
3. Die Patientin ist bereit und in der Lage frisch gefrorene Biopsien aus der Laparoskopie und aus der primären Debulking Operation sowie die seriellen Flüssigbiopsien für die translationalen Endpunkte zur Verfügung zu stellen
4. Die Patientin ist in der Lage jeweils eine Formalin-fixierte, Paraffin-eingebettete (FFPE) Gewebeprobe aus der Laparoskopie und der primären Debulking Operation zur Verfügung zu stellen
5. Alter ≥ 18 Jahre

-
6. Patientinnen müssen in der Lage sein, Ihre Einwilligung nach der Aufklärung schriftlich zu erteilen und die Anforderungen und Einschränkungen, die in der Einwilligungserklärung und im Protokoll aufgeführt sind, einzuhalten
 7. Bereitstellung einer unterzeichneten und datierten schriftlichen Einwilligung zur obligatorischen Biomarker- und genetischen Forschung sowie zum klinischen/therapeutischen Part der Studie vor Durchführung jeglicher obligatorischer studienspezifischer Prozeduren, Probenentnahme oder Analyse
 8. ECOG Leistungsstatus 0-1
 9. Lebenserwartung ≥ 16 Wochen
 10. Fähigkeit zur oralen Einnahme von Medikamenten
 11. Postmenopausaler oder nachweislich nicht-gebärfähiger Status, bei gebärfähigen Frauen: Negativer Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 28 Tagen vor der Studienbehandlung und Bestätigung durch einen Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest vor der Behandlung an Tag 1

Postmenopausal definiert als:

- Amenorrhoe für mindestens 1 Jahr nach Beendigung von exogenen hormonalen Behandlungen
 - Level des Luteinisierenden Hormons (LH) und des Follikelstimulierenden Hormons (FSH) im postmenopausalen Bereich für Frauen unter 50 Jahren
 - Strahlungsinduzierte Oophorektomie mit letzter Menstruation >1 Jahr her
 - Chemotherapie-induzierte Menopause mit >1 Jahres-Intervall seit der letzten Menstruation
 - Operative Sterilisation (bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie)
12. Gebärfähige Frauen und ihre Partner, die sexuell aktiv sind, müssen einer Kombination aus ZWEI hocheffektiven Verhütungsmethoden zustimmen. Die Anwendung sollte mit Unterschrift der Einwilligungserklärung beginnen und während der Studienbehandlung durchgängig, bis mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis angewendet werden, oder sie müssen sich jeglichen Sexualverkehrs enthalten

WoO Behandlungsphase:

13. Bestätigtes, fortgeschrittenes (FIGO IIB/III/IV), high-grade, nicht-muzinöses, nicht-klarzelliges, epitheliales Ovarial-, Tuben- oder primäres Peritonealkarzinom oder bei bekannter BRCA Mutation jeder histologische Typ
14. Geplante primäre Debulking-Operation nach Bestätigung der Diagnose und Bewertung der Erkrankung während der Laparoskopie
15. Körpergewicht >30 kg

16. Die Patientin muss (gemessen innerhalb von 28 Tagen vor der Administration der Studienbehandlung) normale Organ- und Knochenmarksfunktionen aufweisen:

- Hämoglobin ≥ 10.0 g/dL ohne Transfusion innerhalb der vergangenen 28 Tage
- Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$
- Plättchenzahl $\geq 100 \times 10^9/L$
- Gesamt-Bilirubin $\leq 1.5 \times \text{ULN}$
- AST, SGOT/ALT, SGPT $\leq 2.5 \times \text{ULN}$, bei Vorhandensein von Lebermetastasen $\leq 5 \times \text{ULN}$. (CAVE: Patientinnen mit intrahepatischen Metastasen und Einfluss auf den Leberfunktionstest sind möglicherweise keine geeigneten Kandidatinnen für die primäre Debulking-Operation)
- Patientinnen müssen eine Kreatinin-Clearance von schätzungsweise ≥ 51 mL/min unter Verwendung der Cockcroft-Gault Gleichung oder basierend auf einem 24 h Urintest aufweisen:

$$\begin{aligned} & \text{Geschätzte Kreatinin - Clearance} \\ &= \frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) * \text{Gewicht (kg)}}{\text{Serum Kreatinin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right) * 72} (* 0,85) \end{aligned}$$

17. Die Entnahme der Blut- und Gewebeprobe muss gemäß der Anforderungen erfolgreich durchgeführt worden sein

AUSSCHLUSS- KRITERIEN

Gesundheitszustand

1. Erkrankung, die eine dringende operative Intervention erfordert
2. Hinweis auf eine signifikante, unkontrollierte Begleiterkrankung, die die Einhaltung des Studienprotokolls beeinträchtigt
3. Signifikante, unkontrollierte Symptombelastung (z.B. aber nicht begrenzt auf große Mengen an Aszites, Kurzatmigkeit, bei Anstrengung, Schmerzen, die eine medikamentöse Behandlung mit Opioiden erfordern, Anzeichen eines (Sub)ileus)
4. Unkontrollierte, interkurrente Erkrankungen, einschließlich aber nicht begrenzt auf aktive oder fortbestehende Infekte, symptomatische Herzinsuffizienz, kürzlicher (innerhalb von 3 Monaten) Myokardinfarkt, unkontrollierter Bluthochdruck, instabile Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, interstitielle Lungenerkrankung, unkontrollierte schwere Anfallserkrankungen, instabile Rückenmarkskompression, Vena Cava Superior Syndrom, schwerwiegende chronische mit Durchfall verbundene gastrointestinale Beschwerden oder psychiatrische Erkrankungen/soziale Umstände, die die Einhaltung der Studienanforderungen beeinträchtigen, das Risiko von auftretenden AEs erhöhen oder die

-
- Fähigkeit der Patientin, eine schriftliche Einwilligung zu erteilen, beeinträchtigen könnten
5. Andere Malignitäten, sofern nicht kurativ behandelt und keine nachweisliche Erkrankung für ≥ 5 Jahre, außer: Adäquat behandelter Nicht-Melanom-Hautkrebs, kurativ behandelter in situ Gebärmutterhalskrebs, duktales in situ Karzinom (DCIS), Stadium 1, Grad 1 endometriales Karzinom. Patientinnen mit einer Vorgeschichte eines lokalisierten triple-negativen Brustkrebses können geeignet sein, vorausgesetzt sie haben ihre adjuvante Chemotherapie mehr als 3 Jahre vor dem Einschluss in die Studie abgeschlossen und die Patientin ist frei von rezidivierender oder metastasierender Erkrankung (optionales Kriterium in Abhängigkeit von der Patientenpopulation)
 6. Ruhe-EKG, das nach Beurteilung des Prüfers unkontrollierte, potentiell reversible Herzerkrankungen anzeigt, (z.B. instabile Ischämie, unkontrollierte, symptomatische Arrhythmie, Herzinsuffizienz, QTcF Verlängerung >500 ms, Elektrolytstörungen, usw.) oder Patientinnen mit einem angeborenen langen QT Syndrom
 7. Jegliche ungelöste Toxizität NCI CTCAE Grad ≥ 2 durch vorhergehende Antikrebs-Therapien mit Ausnahme von Alopezie, Vitiligo und Laborwerten, die in den Einschlusskriterien definiert sind
 - a. Patientinnen mit irreversiblen Toxizitäten, von denen nicht zu erwarten ist, dass sie sich durch die Behandlung mit Olaparib oder Durvalumab verschlimmern, können ggf. nach Konsultation des LKP eingeschlossen werden
 8. Patientinnen mit einem myelodysplastischen Syndrom/ akuter myeloider Leukämie oder mit Merkmalen, die auf solches hinweisen
 9. Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression. Bei Patientinnen, die beim Screening einen Verdacht auf Hirnmetastasen aufweisen, sollte vor Studieneintritt ein MRT (bevorzugt) oder CT (jeweils vorzugsweise mit IV-Kontrast) des Gehirns durchgeführt werden
 10. Patientinnen mit symptomatischen, unkontrollierten Hirnmetastasen. Ein Scan zur Bestätigung der Abwesenheit von Hirnmetastasen ist nicht erforderlich. Die Patientin kann eine stabile Dosis an Kortikosteroiden vor und während der Studie erhalten, solange diese mindestens 4 Wochen vor der Studienbehandlung begonnen wurde. Patientinnen mit Rückenmarkskompression können eingeschlossen werden, solange keine definitive Behandlung vorgesehen ist und die Erkrankung nachweislich seit 28 Tagen klinisch stabil ist
 11. Nachweis von Metastasen des zentralen Nervensystems oder leptomeningeale Metastasen
 12. Patientinnen, für die ein medizinisches Risiko aufgrund schwerwiegender, unkontrollierter, medizinischer
-

Beschwerden, gutartiger systemischer Erkrankungen oder aktiver, unkontrollierter Infekte besteht. Beispielsweise, aber nicht begrenzt auf unkontrollierte ventrikuläre Arrhythmie, kürzlicher (innerhalb 3 Monate) Myokardinfarkt, unkontrollierte schwere Anfallserkrankungen, instabile Rückenmarkskompression, Superior Vena Cava Syndrom, extensive interstitielle bilaterale Lunkenerkrankungen im hochauflösenden Computertomographie Scan (HRCT) oder jegliche psychiatrische Erkrankung, die verhindert die Einwilligungserklärung zu erhalten

13. Patientinnen, die nicht in der Lage sind oral verabreichte Medikamente einzunehmen und Patientinnen mit gastrointestinalen Erkrankungen oder jeglichem Status, der die Resorption der Studienmedikation beeinträchtigen könnte, z.B. parenterale Ernährung, Kurzdarmsyndrom
14. Immungeschwächte Patientinnen, z.B. Patientinnen, die serologisch positiv für HIV sind
15. Vorgeschichte einer aktiven primären Immundefizienz.
16. Aktive Infektionen einschließlich **Tuberkulose** (klinische Evaluation einschließlich klinischer Vorgeschichte, körperlicher Untersuchung, röntgenologischer Befunde und TB-Testung gemäß lokaler Vorgaben) **Hepatitis B** oder **Hepatitis C**
 - a. Aktiver HBV definiert als bekanntes positives HBsAg-Ergebnis. Patientinnen mit vergangener oder ausgeheilter HBV-Infektion (definiert als Gegenwart von Hepatitis-B-Core-Antikörpern und Abwesenheit von HBsAg) sind geeignet.
 - b. Patientinnen, die positiv für HCV-Antikörper getestet wurden, sind nur geeignet, wenn das PCR-Ergebnis für HCV-RNA negativ ist.
17. ECOG-Leistungsstatus ≥ 2 oder ein allgemeiner Gesundheitszustand, der die Einhaltung des Studienprotokolls beeinträchtigen könnte
18. Bekannte Allergien oder Überempfindlichkeiten gegenüber den Studienmedikamenten oder deren Bestandteilen

Vorhergehende / Begleitende Therapien

19. Vorhergehende antineoplastische Therapie eines Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealkarzinoms
20. Patientinnen, die innerhalb von 3 Wochen vor der Studienbehandlung eine systemische Chemotherapie oder Strahlentherapie (außer zu palliativen Zwecken) erhalten
21. Jegliche gleichzeitige Chemotherapie, Krebsbehandlung mit einem Prüfpräparat, einer biologischen oder hormonellen Therapie. Die gleichzeitige Anwendung einer hormonellen Therapie, die der Behandlung nicht durch Krebs bedingter Erkrankungen dient (z.B. Hormonersatztherapie) ist vertretbar

-
22. Patientinnen, für die eine neoadjuvante Chemotherapie geplant ist oder die bei der Laparoskopie als inoperabel eingestuft werden
 23. Begleitende Anwendung von bekannten **starken CYP3A Inhibitoren** (z.B. Itraconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Protease-Inhibitoren, die mit Ritonavir oder Cobicistat, Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir, Boceprevir, Telaprevir verstärkt sind) oder **moderate CYP3A-Inhibitoren** (z.B. Ciprofloxacin, Erythromycin, Diltiazem, Fluconazol, Verapamil). Die erforderliche Auswaschungsphase vor dem Beginn der Olaparib-Einnahme beträgt 2 Wochen
 24. Begleitende Anwendung von bekannten **starken** (z.B. Phenobarbital, Enzalutamid, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Carbamazepin, Nevirapin und St John's Wort) oder **moderaten CYP3A-Induktoren** (z.B. Bosentan, Efavirenz, Modafinil). Die erforderliche Auswaschungsphase vor dem Beginn der Olaparib-Einnahme beträgt 5 Wochen für Enzalutamid oder Phenobarbital und 3 Wochen für alle anderen
 25. Große Operationen innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung und die Patientin muss sich vollständig von jeglichen Auswirkungen einer großen Operation erholt haben
 26. Vorgeschichte einer allogenen Organtransplantation
 27. Vorhergehende allogene Knochenmarkstransplantation oder doppelte Nabelschnurbluttransplantation (dUCBT)
 28. Patientinnen mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Olaparib oder Bestandteilen des Prüfpräparates
 29. Vorhergehende Behandlung mit Olaparib oder jeglichem anderen PARP-Inhibitor
 30. Vollbluttransfusionen innerhalb der letzten 120 Tage vor Einschluss in die Studie (Transfusionen mit komprimierten roten Blutkörperchen sind vertretbar, hinsichtlich des Zeitpunktes bitte Einschlusskriterium 16 beachten)

Andere Ausschlussgründe:

1. Schwangere oder stillende Patientinnen oder Patientinnen mit Reproduktionspotential, die nicht bereit sind, vom Screening bis 6 Monate nach der letzten Dosis der Prüfpräparate eine effektive Empfängnisverhütung anzuwenden
2. Beteiligung an Planung und/oder Durchführung der Studie
3. Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb der letzten 3 Monate
4. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, außer es handelt sich um eine (nicht-interventionelle) Beobachtungsstudie oder während der Nachverfolgungsphase einer interventionellen Studie

-
5. Vorhergehender Einschluss in die vorliegende Studie
 6. Die Patientin ist nach Beurteilung des Prüfarztes ungeeignet an der Studie teilzunehmen und es ist unwahrscheinlich, dass die Patientin die Studienprozeduren, Einschränkungen und Anforderungen einhalten wird

Zusätzliche, für Durvalumab spezifische, Ausschlusskriterien der Kohorte B:

7. Erhalt der letzten Dosis einer Anti-Krebs-Therapie (Chemotherapie, Immuntherapie, endokrine Therapie, zielgerichtete Therapie, biologische Therapie, Tumor-embolisation, monoklonale Antikörper) ≤ 28 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Falls der Auswaschungszeitraum aufgrund des Zeitplans oder der PK-Eigenschaften des Agenzes nicht ausreichend ist, kann eine längere Auswaschungszeit erforderlich sein
 8. Jegliche ungelöste Toxizität NCI CTCAE Grad ≥ 2 aus vorhergehenden Antikrebs-Therapien mit der Ausnahme von Alopezie, Vitiligo und Laborwerten, die in den Einschlusskriterien definiert sind
 - a. Patientinnen mit einer Grad ≥ 2 Neuropathie müssen im Einzelfall nach Konsultation des LKP bewertet werden.
 - b. Patientinnen mit irreversiblen Toxizitäten, von denen keine Verschlimmerung durch die Behandlung mit Durvalumab erwartet wird, können nur nach Konsultation des LKP eingeschlossen werden
 9. Jegliche gleichzeitige Chemotherapie, IMP, biologische oder hormonelle Therapie zur Krebsbehandlung. Die gleichzeitige hormonelle Therapie zur Behandlung von nicht durch Krebs bedingten Erkrankungen (z.B. Hormonersatztherapie) ist vertretbar
 10. Große Operationen (nach Definition des Prüfarztes) innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis des IMP. Hinweis: Lokale Operationen oder isolierte Läsionen zu palliativen Zwecken sind vertretbar
 11. Vorgeschichte einer allogenen Organtransplantation
 12. Aktive oder frühere dokumentierte Autoimmun- oder entzündliche Erkrankungen (einschließlich entzündliche Darmerkrankungen [z.B. Colitis oder Morbus Crohn], Diverticulitis [mit der Ausnahme von Diverticulosis], systemischer Lupus Erythematosus, Sarcoidosis Syndrom, oder Wegener Syndrom [Granulomatosis mit Polyangiitis, Morbus Basedow, rheumatoide Arthritis, Hypophysitis, Uveitis, usw]). Folgende Ausnahmen gelten zu diesem Kriterium:
 - a. Patientinnen mit Vitiligo oder Alopezie
 - b. Patientinnen mit einer Hypothyreose (z.B. als Folge des Hashimoto-Syndroms), die unter einer Hormonersatztherapie stabil eingestellt sind
-

-
- c. Jegliche chronische Hauterkrankung, die keine systemische Therapie erfordert
 - d. Patientinnen ohne aktive Erkrankungen in den letzten 5 Jahren können nach Konsultation des LKP eingeschlossen werden
 - e. Patientinnen mit Zölliakie, wenn diese allein durch Diät kontrolliert ist
13. Unkontrollierte, interkurrente Erkrankungen, einschließlich aber nicht begrenzt auf andauernde oder aktive Infekte, symptomatische Herzinsuffizienz, unkontrollierter Bluthochdruck, instabile Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, interstitielle Lungenerkrankung, schwere chronische mit Diarrhoe verbundene gastrointestinale Erkrankungen, oder psychiatrische Erkrankungen/soziale Situationen, die die Einhaltung der Studienanforderungen beeinträchtigen, das Risiko des Auftretens von AEs substanziell erhöhen oder die Fähigkeit der Patientin ihre schriftliche Einwilligung zu erteilen, beeinträchtigen würden
14. Vorgeschichte einer anderen primären Malignität mit Ausnahme von
- a. Kurativ behandelten Malignitäten ohne bekannte aktive Erkrankung ≥ 5 Jahre vor der ersten Dosis des IMP und einem geringen Rückfallrisiko
 - b. Angemessen behandelter Melanom-Hautkrebs oder Lentigo maligna ohne Anzeichen der Erkrankung
 - c. Angemessen behandeltes in situ Karzinom ohne Anzeichen der Erkrankung
15. Vorgeschichte einer leptomeningealen Karzinose
16. Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression. Patientinnen, die beim Screening einen Verdacht auf Hirnmetastasen aufweisen, sollten bevorzugt einen MRT oder CT Scan (jeweils vorzugsweise mit IV Kontrast des Gehirns) erhalten, bevor sie in die Studie eingeschlossen werden
17. Mittleres QT Intervall korrigiert nach Herzfrequenz unter Verwendung der Fridericia-Formel (QTcF) ≥ 470 ms berechnet aus 3 EKGs (innerhalb 15 min mit 5 min Abstand)
18. Aktive Infektionen einschließlich **Tuberkulose** (klinische Bewertung einschließlich klinischer Vorgeschichte, körperlicher Untersuchung, röntgenologischer Befunde und TB Testung gemäß lokaler Praxis), **Hepatitis B** (bekanntes positives HBV Oberflächen-Antigen (HBsAg) Ergebnis), **Hepatitis C**. Patientinnen mit einer vergangenen oder aufgelösten HBV Infektion (definiert als Anwesenheit von Hepatitis B Core-Antikörpern [anti-HBc] und der Abwesenheit von HBsAg) sind geeignet. Patientinnen, die positive auf Hepatitis C (HCV) Antikörper getestet wurden, sind nur geeignet, falls das PCR-Ergebnis für HCV-RNA negativ ist
19. Aktuelle oder frühere Verabreichung von immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor
-

- der ersten Dosis Durvalumab. Die folgenden Ausnahmen gelten zu diesem Kriterium:
- a. Intranasale, inhalierte, topische Steroide, oder lokale Steroidinjektionen (z.B. intraartikuläre Injektionen)
 - b. Systemische Kortikosteroide, wenn die physiologischen Dosen 10mg/Tag Prednison oder Äquivalente nicht übersteigen
 - c. Steroide als Prämedikation für Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. CT Scan Prämedikation)
20. Erhalt von Lebendimpfstoffen innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis IMP. Hinweis: Eingeschlossene Patientinnen, sollten während der Verabreichung des IMP und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis keine Lebendimpfstoffe erhalten
21. Vorhergehende Randomisierung oder Behandlung in einer früheren klinischen Studie mit Durvalumab, egal welchem Behandlungsarm die Patientin zugeordnet war, oder andere Immuntherapien
22. Patientinnen mit früherer anti-PD-1, anti-PD-L1 oder anti-CTLA-4 Behandlung:
- a. Dürfen keine Toxizitäten erfahren haben, die zu einem permanenten Abbruch der früheren Immuntherapie führten.
 - b. Alle AEs, die während der vorhergehenden Immuntherapie aufgetreten sind, müssen vor dieser Studie vollständig oder auf das Niveau der Baseline vor dem Screening zurückgegangen sein
 - c. Dürfen kein \geq Grad 3 mit dem Immunsystem zusammenhängendes AE oder mit dem Immunsystem zusammenhängendes neurologisches oder okuläres AE jeglichen Grades während einer früheren Immuntherapie erfahren haben. HINWEIS: Patientinnen mit endokrinen AEs \leq Grad 2 dürfen eingeschlossen werden, wenn sie stabil unter einer Ersatztherapie eingestellt und asymptomatisch sind
 - d. Die Anwendung einer zusätzlichen Immunsuppression (außer Kortikosteroiden zum Management von AEs) darf nicht erforderlich geworden sein, das AE darf bei Wiederaufnahme der Therapie nicht wieder aufgetreten sein und nicht gegenwärtig eine Erhaltungsdosis von >10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent erfordern
23. Patientinnen, für die eine neoadjuvante Chemotherapie geplant ist (z.B. aber nicht ausschließlich aufgrund der Ausbreitung der Erkrankung oder allgemein schlechtem Gesundheitszustand)
24. (Sub)ileus oder Anzeichen eines malignen Darmverschlusses

PRÜFPRÄPARATE

(DOSIS/
DARREICHUNGSFORM/
REGIM)

Kohorte A:

Olaparib Tabletten 2 × 300mg täglich für 3 Wochen (max. 28 Tage) vor der Operation bis zu 1 Tag vor der Operation oder Rückzug der Einwilligungserklärung.

	<p><u>Kohorte B:</u> Olaparib Tabletten 2 × 300mg täglich für 3 Wochen (max. 28 Tage) plus Durvalumab 1500mg IV als Einzeldosis vor der Operation (entspricht einem einzigen Zyklus).</p> <p><u>Behandlung nach der WoO-Phase:</u> Die Patientinnen erhalten die indizierte Standard of care (SoC) Chemotherapie plus/minus Bevacizumab nach Ermessen des Prüfers, gefolgt von SoC-Erhaltungstherapie gemäß der nationalen S3-Richtlinie und nach Wahl des behandelnden Arztes. Den Patientinnen darf angeboten werden: Patientinnen in Kohorte A, die alle möglichen zugelassenen Behandlungsregime gemäß der nationalen Richtlinie erhalten haben oder für die weitere zugelassene Behandlungsoptionen nicht verfügbar oder kontraindiziert sind, kann eine Erhaltungstherapie für max. 24 Monate mit Olaparib als Studienware angeboten werden. Patientinnen in Kohorte B darf Durvalumab 1120mg iv Q3W während der Chemotherapie Phase in Kombination mit Bevacizumab (wenn nicht kontraindiziert) angeboten werden. In der Erhaltung darf Durvalumab für insgesamt bis zu 24 Monate (1120mg Q3W) in Kombination mit Bevacizumab (für insgesamt 15 Monate, wenn nicht kontraindiziert) und Olaparib für insgesamt 24 Monate angeboten werden. Für HRD-positive Patientinnen ist Durvalumab Studienbehandlung; für HRD-negative Patientinnen sind Durvalumab und Olaparib Studienbehandlung.</p>
DAUER DER STUDIE	<p>Die Gesamtdauer der klinischen Studie beträgt erwartungsgemäß etwa 8 Jahre.</p> <p>Dieser Zeitrahmen umfasst einen Rekrutierungszeitraum von 25 Monaten für Kohorte A, gefolgt von 6 Monaten für die Auswertung der Sicherheit und Machbarkeit und die Durchführung eines TSC vor dem Start der zweiten Kohorte, einem Rekrutierungszeitraum von 15 Monaten für die Kohorte B, einem Zeitraum von 33 Monaten von LPI bis LPLV und einem Zeitraum von 12 Monaten von LPLV bis zum Abschluss des finalen Studienberichts/Publication. Dies schließt eine Nachverfolgung des Überlebensstatus von max. 4 Jahren ab Studieneintritt der individuellen Patientin ein.</p>
DAUER DER STUDIE PRO PATIENTIN	<p>WoO-Screeningphase: bis zu 2 Wochen WoO-Behandlungsphase: 3 Wochen (21 Tage) (max. 28 Tage) Operation und Rekonvaleszenz: ~ 6 Wochen Chemotherapie: 6×Carboplatin/Paclitaxel: ~ 18 Wochen Erhaltungsphase: bis zu 24 Monate</p>
STUDIENKOMITEE	Implementierung eines TSC. Teilnehmer sind der TSC-Vorsitzende/Leiter der Klinischen Prüfung, der verantwortliche Statistiker, ein Prüfer und ein Repräsentant des Sponsors.
TEILNEHMENDE GRUPPEN	AGO Studiengruppe (Deutschland)

STATISTIK

Der Stichprobenumfang dieser Machbarkeitsstudie von bis zu 30 Patientinnen pro Kohorte basiert auf der geschätzten Anzahl von Patientinnen, die erforderlich ist, um die Sicherheit und Machbarkeit zuverlässig zu bewerten und der voraussichtlichen Möglichkeit diese Patientenzahl mit 5-6 Zentren in einem Zeitraum von 24 Monaten zu rekrutieren.