



**Studio multicentrico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo sul trattamento di mantenimento con niraparib in pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato HRD-positivo dopo risposta alla chemioterapia di prima linea a base di platino**

REPORT

Giugno 2018

**Data contained in this report are CONFIDENTIAL  
for Investigators participating in the trial and cannot be divulged.**

Si tratta di uno studio randomizzato (**2:1 niraparib vs placebo**), in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto in pazienti affette da carcinoma ovarico che presentano tumori HRD-positivi, come individuato con un test HRD centralizzato, e che sono ad alto rischio per progressione della malattia (PD), come indicato dallo stadio del tumore e dalla precedente risposta all'intervento chirurgico. Le pazienti devono aver ricevuto almeno 4 cicli di un regime di prima linea a base di platino, ottenendo una risposta CR o PR (nessuna lesione misurabile >2 cm) in base alla valutazione del medico. Inoltre, le pazienti devono presentare un livello normale dell'antigene tumorale 125 (CA-125), o una riduzione >90% dello stesso dopo trattamento di prima linea con platino. Lo studio valuterà se il trattamento di mantenimento con niraparib prolunghi la sopravvivenza libera da progressione (PFS) in questa popolazione. I fattori di stratificazione includeranno la miglior risposta durante il regime di prima linea con platino (CR e PR).

### **Obiettivo primario**

L'obiettivo primario di questo studio è valutare l'efficacia di niraparib rispetto a placebo come trattamento di mantenimento in pazienti affette da carcinoma ovarico in stadio III o IV (inclusi i tumori delle tube di Falloppio e peritoneali) con malattia positiva per il deficit di ricombinazione omologa (HRD) e una risposta completa (CR) o una risposta parziale (PR) dopo trattamento chemioterapico di prima linea a base di platino, come valutata in base al prolungamento della sopravvivenza libera da progressione (PFS)

### **Obiettivi secondari**

- Valutare misure aggiuntive di beneficio clinico per niraparib rispetto a placebo come trattamento di mantenimento, quali la sopravvivenza globale (OS), gli esiti riferiti dalle pazienti (PRO), il tempo alla progressione del CA-125 e il tempo alla progressione durante la successiva terapia antitumorale (PFS2).
- Valutare la sicurezza e la tollerabilità di niraparib rispetto a placebo.

### **Obiettivi esplorativi**

- Valutare la farmacocinetica (PK) di popolazione e stimare i parametri PK per niraparib e il suo principale metabolita.
- Valutare potenziali biomarcatori di sensibilità e tollerabilità agli inibitori della poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP).

definito dalla presenza di una mutazione deleteria o sospetta tale del gene del carcinoma mammario (BRCA) o da un punteggio HRD  $\geq 42$

– Nota: il risultato del test HRD dello studio deve essere ricevuto prima della randomizzazione. Il campione tumorale può essere inviato per il test HRD prima del periodo di screening se sembra probabile che la paziente soddisfi gli altri requisiti di eleggibilità. Per facilitare l'esecuzione anticipata del test, un modulo di consenso informato (ICF) separato, specifico per il test HRD, sarà disponibile per la firma prima del test stesso

6. Le pazienti in età fertile devono presentare un test di gravidanza sul siero (dosaggio della beta-gonadotropina corionica umana [hCG]) negativo entro 72 ore prima di ricevere la prima dose del trattamento dello studio

7. Le pazienti devono essere in post-menopausa, amenorroiche da  $>1$  anno, chirurgicamente sterilizzate, disponibili a utilizzare un metodo contraccettivo adeguato per la prevenzione della gravidanza o ad astenersi da attività che potrebbero esitare in una gravidanza dall'arruolamento fino a 3 mesi dopo l'ultima dose del trattamento dello studio

### **Principali criteri di inclusione**

Per essere considerate eleggibili alla partecipazione allo studio, le pazienti devono soddisfare i seguenti criteri di inclusione principali e tutti gli altri criteri di inclusione:

1. Le pazienti devono essere in grado di comprendere le procedure dello studio e accettare di partecipare allo studio fornendo consenso informato scritto

2. Le pazienti devono essere donne di età  $\geq 18$  anni

3. Le pazienti devono aver ricevuto una diagnosi istologica di carcinoma ovarico, tumore delle tube di Falloppio o tumore peritoneale primitivo in stadio III o IV secondo i criteri FIGO

a. Le pazienti in stadio III che sono state sottoposte a intervento chirurgico di debulking devono aver presentato malattia residua dopo l'intervento stesso, a meno che non abbiano ricevuto una terapia neoadiuvante

4. Le pazienti devono soddisfare i seguenti requisiti in relazione alla terapia di prima linea:

a. Le pazienti devono aver ricevuto almeno 4 cicli di terapia a base di platino (ad es., carboplatino, oxaliplatino o cisplatino)

– Nota: sono consentiti l'intervento chirurgico di debulking e la terapia intraperitoneale

b. Le pazienti devono aver ottenuto una risposta tumorale completa o parziale (nessuna lesione misurabile  $>2$  cm) al regime a base di platino secondo i criteri RECIST

c. Le pazienti devono presentare livelli di CA-125 nell'intervallo di normalità o una riduzione del CA-125 durante la terapia di prima linea superiore al 90% e stabile per almeno 7 giorni (ovvero, nessun incremento >15%)

5. Le pazienti devono acconsentire a sottoporsi al test HRD

a. Il risultato di questo test deve dimostrare che le pazienti hanno un tumore HRD-positivo, definito dalla presenza di una mutazione deleteria o sospetta tale del gene del carcinoma mammario (BRCA) o da un punteggio HRD  $\geq 42$

– Nota: il risultato del test HRD dello studio deve essere ricevuto prima della randomizzazione. Il campione tumorale può essere inviato per il test HRD prima del periodo di screening se sembra probabile che la paziente soddisfi gli altri requisiti di eleggibilità. Per facilitare l'esecuzione anticipata del test, un modulo di consenso informato (ICF) separato, specifico per il test HRD, sarà disponibile per la firma prima del test stesso

6. Le pazienti in età fertile devono presentare un test di gravidanza sul siero (dosaggio della beta-gonadotropina corionica umana [hCG]) negativo entro 72 ore prima di ricevere la prima dose del trattamento dello studio

7. Le pazienti devono essere in post-menopausa, amenorroiche da >1 anno, chirurgicamente sterilizzate, disponibili a utilizzare un metodo contraccettivo adeguato per la prevenzione della gravidanza o ad astenersi da attività che potrebbero esitare in una gravidanza dall'arruolamento fino a 3 mesi dopo l'ultima dose del trattamento dello studio

### **Principali criteri di esclusione**

Per essere considerate eleggibili alla partecipazione allo studio, le pazienti non devono soddisfare alcuno dei seguenti criteri di esclusione principali né alcuno di tutti gli altri criteri di esclusione:

1. Le pazienti non devono essere incinte, allattare o prevedere di concepire un bambino durante l'assunzione del trattamento dello studio e per 3 mesi dopo l'ultima dose del trattamento dello studio

2. Le pazienti non devono avere un'ipersensibilità nota ai componenti di niraparib o agli eccipienti

3. Le pazienti non devono essere contemporaneamente arruolate in alcuna sperimentazione clinica di niraparib o di qualsiasi altra terapia sperimentale

4. Le pazienti non devono aver ricevuto un precedente trattamento con un inibitore noto di PARP o aver partecipato a uno studio dove qualsiasi braccio di trattamento prevedeva la somministrazione di un inibitore noto di PARP

5. Le pazienti non devono aver ricevuto una terapia sperimentale entro 4 settimane, o

entro un intervallo di tempo inferiore ad almeno 5 emivite dell'agente sperimentale, a seconda di quale sia il periodo più lungo, prima del primo giorno di somministrazione programmato nell'ambito di questo studio

6. Le pazienti non devono aver manifestato alcuna tossicità ematologica o astenia note, persistenti (>4 settimane), di grado  $\geq 3$ , derivanti dalla terapia antitumorale precedente

7. Le pazienti non devono presentare alcuna anamnesi nota di sindrome mielodisplastica (SMD) o risultare a un test citogenetico pre-trattamento a rischio per una diagnosi di SMD/leucemia mieloide acuta (LMA)

#### **Procedure di raccolta dati**

La procedura di raccolta dati avviene mediante CRFs elettronica predisposta dal promotore dello studio, TESARO

#### **Informazioni operative**

<b>Data del Parere Unico favorevole del Comitato Etico Coordinatore (Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori)</b>	31 gennaio 2017
<b>Centri Italiani partecipanti</b>	10
<b>Centri Italiani attivati</b>	9
<b>Pazienti Randomizzate in Italia</b>	35
<b>Pazienti Randomizzate a livello globale</b>	620

**Chiuso all'Arruolamento**

**Status Centri partecipanti Italiani (05.06.2018)**

<b>Centro</b>	<b>Principal Investigator</b>	<b>Status</b>	<b>Totale pazienti random</b>
<b>Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori - Milano</b>	Dr.ssa Lorusso	Attivo	17
<b>ULLS 13 - Mirano</b>	Dr.ssa Borgato	Attivo	1
<b>Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale - Napoli</b>	Dr.ssa Pisano	Attivo	6
<b>Ospedale San Raffaele - Milano</b>	Dr.ssa Mangili	Attivo	6
<b>IRST di Meldola</b>	Dr.ssa De Giorgi	Attivo	0
<b>AOU Federico II - Napoli</b>	Dr. De Placido	Attivo	1
<b>Fondazione del Piemonte per l'Oncologia – Istituto di Candiolo - Candiolo</b>	Dr. Valabrega	Attivo	3
<b>U.O.Oncologia Medica - Ospedale Vito Fazzi - Lecce</b>	Dr.ssa Ronzino	Attivo	0
<b>Policlinico di Modena</b>	Dr. Sabbatini	Attivo	1
<b>Istituto Europeo di Oncologia - Milano</b>	Prof.ssa Colombo	Attivo	0