

MITO 23 - SINOSI DEL PROTOCOLLO

| | |
|--|--|
| Titolo | MITO23: Studio di Fase III con Trabectedina versus la migliore chemioterapia a scelta del curante nelle pazienti con recidiva di tumore ovarico, delle tube di Falloppio o primitivo del peritoneo che presentino una mutazione del BRCA o il fenotipo BRCAness. |
| Coordinamento e responsabile dello studio | Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS Prof.ssa Domenica Lorusso |
| Sponsor | Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS |
| Tipologia dello studio | Studio di fase III, randomizzato, in aperto, multicentrico |
| Popolazione oggetto dello studio | Pazienti con recidiva di tumore ovarico, delle tube di Falloppio o primitivo del peritoneo che presentino una mutazione del BRCA o il fenotipo BRCAness |
| Razionale dello studio | <p>Negli ultimi 30 anni, il tasso di sopravvivenza globale a cinque anni dalla diagnosi, per le donne con carcinoma ovarico, è aumentato solo del 10% circa, evidenziando l'esigenza di opzioni terapeutiche alternative per le pazienti con malattia avanzata.</p> <p>Il trattamento standard è rappresentato dalla chemioterapia a base di platino-taxani, con o senza Bevacizumab. Le pazienti per cui il tempo libero da recidiva è di almeno 6 mesi sono generalmente ritratte con un altro regime di platino, mentre, se inferiore a 6 mesi sono trattate con monoterapie sequenziali a scelta tra Paclitaxel settimanale, Gemcitabina, Doxorubicina liposomiale pegilata e Topotecan. Per ognuno di questi trattamenti è riportato un tasso di risposta inferiore al 10%.</p> <p>Il 5-10% di tutti i tumori ovarici (OC) sono ereditari e associati ad una predisposizione genetica autosomica dominante ad alta penetranza.</p> <p>La Trabectedina, legandosi al solco minore del DNA, innesca una cascata di eventi in grado di bloccare l'attivazione trascrizionale di un sottoinsieme di geni inducibili senza influire sulla loro</p> |

espressione costitutiva: fattori di trascrizione, proteine leganti il DNA e coinvolte nella riparazione del danno, con conseguente alterazione del ciclo cellulare. È stato dimostrato, che la Trabectedina presenti un'attività antiproliferativa in vitro ed in vivo, su una serie di linee cellulari tumorali umane inclusi tumori maligni come il sarcoma, il tumore al seno, al polmone non a piccole cellule, all'ovaio ed il melanoma.

Studi in vitro sul ciclo cellulare delle cellule tumorali hanno rivelato che la Trabectedina diminuisca il tasso di progressione attraverso le fasi S-G2 e provochi un blocco prolungato in G2 / M a concentrazioni biologicamente rilevanti (20-80 nM). Questi blocchi del ciclo cellulare sono indipendenti da p53 e portano ad una forte risposta apoptotica.

Più recentemente sono stati identificati altri meccanismi d'azione della Trabectedina: nei tessuti tumorali sono presenti in gran numero macrofagi associati al tumore (TAM), cellule chiave dell'infiammazione correlata al cancro, e recenti evidenze suggeriscono che, in pazienti sottoposte a terapia a base di Trabectedina si verifica la deplezione monocitaria di fagociti selettivi. Queste scoperte mettono in luce inaspettate proprietà di questo agente antitumorale e aprono prospettive interessanti per lo sfruttamento di questa proprietà in contesti terapeutici.

Diversi studi di fase II hanno valutato l'efficacia e la tossicità della Trabectedina in monoterapia in pazienti con AOC recidivante precedentemente trattati con chemioterapia a base di platino.

Tutti questi studi riportano un tasso di risposta compreso tra il 26 e il 43% in pazienti con tumore ovarico ricorrente platino sensibile ed un tempo di sopravvivenza libera da progressione mediana di 5 mesi in pazienti pretrattati.

| | |
|------------------------------------|---|
| | <p>Inoltre, l'attività della Trabectedina sembra essere mantenuta dopo diverse linee chemioterapiche sia in pazienti sensibili al platino sia in pazienti resistenti.</p> <p>La Trabectedina ha ricevuto dall'EMA indicazione per il trattamento del carcinoma dell'ovaio sensibile al platino ricorrente dopo la pubblicazione dell'OVA 301 randomizzato che riportava un aumento di PFS (7,3 vs 5,8 mesi) e OS (18,7 vs 27,7 mesi) per la combinazione Doxorubicina liposomica pegilata (PLD) e Trabectedina vs PLD come agente singolo.</p> |
| <p>Disegno dello studio</p> | <p>Studio di fase III, randomizzato, in aperto, multicentrico.</p> <p>Le pazienti sono randomizzate in rapporto 1:1 a ricevere uno dei seguenti trattamenti:</p> <p>Braccio A: Trabectedina 1.3 mg/mq d1 q 21 in 3 ore (vena centrale)</p> <p>Braccio B: Doxorubicina liposomiale 40 mg/mq q 28 o</p> <p style="padding-left: 40px;">Topotecan 4 mg/mq dd 1,8,15 q 28 o</p> <p style="padding-left: 40px;">Gemcitabina 1000 mg/mq dd 1, 8, 15 q 28 o</p> <p style="padding-left: 40px;">Paclitaxel settimanale 80 mg/mq gg 1, 8, 15 q 28 o</p> <p style="padding-left: 40px;">Carboplatino AUC 5-6 q 21 o 28</p> <p>La randomizzazione sarà stratificata secondo i seguenti criteri: intervallo libero da platino (PFI) (PFI ≥ 0 e ≤ 6 mesi vs. PFI > 6 mesi), presenza / assenza di malattia misurabile, numero di precedenti linee chemioterapiche, mutazione del BRCA/fenotipo BRCAness.</p> <p>L'intervallo libero da platino (PFI) è definito come il tempo dall'ultima dose del platino fino alla data della progressione.</p> <p>Le pazienti riceveranno il trattamento chemioterapico fino a progressione (la progressione clinica intesa come lo scadimento</p> |

| | |
|--------------------------------------|--|
| | <p>delle condizioni cliniche attribuibili alla malattia senza evidenza radiologica di progressione è considerata progressione di malattia), tossicità inaccettabile del trattamento, ritiro del consenso, decisione medica o decesso per qualsiasi causa.</p> <p>Le pazienti saranno valutate ogni 12 settimane \pm 1 settimana mediante esame radiologico secondo i criteri RECIST 1.1.</p> |
| Centri implicati nello studio | 31 centri italiani |
| Criteri di inclusione | <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con età \geq 18 anni • Tumore epiteliale ovarico, tumore alle tube di fallopio o tumore peritoneale primario in stadio avanzato o metastatico istologicamente o citologicamente documentato; • Pazienti platino resistenti o platino sensibili con: • Mutazione BRCA nota • Pazienti con fenotipo BRCAness: le pazienti devono aver ricevuto e risposto almeno a 2 precedenti linee di chemioterapia a base di platino (PFI>6 months) • Pazienti platino sensibili che non possono o non sono disposte a ricevere un altro trattamento a base di platino; • Malattia misurabile e valutabile secondo criteri RECIST 1.1 • (Pazienti con solo aumento di CA125, senza riscontro radiologico di malattia, sono esclusi); • ECOG performance status 0 o 1; • Nessun limite al numero di precedenti linee di trattamento ricevute, precedenti trattamenti con PARP inibitori sono concessi; • Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) \geq valore limite inferiore di normalità istituzionale; • Aspettativa di vita di almeno 3 mesi; • Adeguate funzionalità d'organo, definite come di seguito: |

| | |
|-------------------------------------|---|
| | <p>a. Emopoietica; Neutrofili in valore assoluto $\geq 1,500/\text{mm}^3$; Piastrine $\geq 100,000/\text{mm}^3$; Emoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$;</p> <p>b. Epatica: AST e ALT $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (upper limit normal)*; Fosfatasi Alcalina $\leq 2.5 \times \text{ULN}^*$; Bilirubina $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ N.B.: * $\leq 3 \times \text{ULN}$ se presenza di metastasi epatiche;</p> <p>c. Renale: Creatinine Clearance $\geq 45 \text{ ml/min}$ o Creatinina sierica $\leq 1.5 \times \text{ULN}$;</p> <p>d. Albumina $\geq 2.5 \text{ g/dl}$;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nessuna altra malignità di rilevanza prognostica negli ultimi 3 anni, fatta eccezione per carcinoma in situ della cervice o carcinoma basocellulare (pazienti con precedente malignità possono essere arruolati dopo conferma di non evidenza di malattia negli ultimi 3 anni); • Firma del consenso informato; • Recupero delle tossicità acute relative a trattamenti precedenti; • Per i farmaci del braccio standard, consultare anche le informazioni del centro clinico in merito alle avvertenze, precauzioni e controindicazioni. |
| <p>Criteri di esclusione</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Precedente trattamento con trabectedina; • Ipersensibilità nota ad uno qualsiasi dei componenti della formulazione i.v. di trabectedina o del desametasone; • Sono esclusi i soggetti con carcinoma ovarico borderline, ad esempio pazienti con tumori maligni a basso potenziale; • Almeno 2 risposte a precedenti terapie a base di platino (i.e. recidiva di malattia ad almeno 6 mesi dalla linea di terapia a base di platino), ad eccezione di mutazione BRCA nota; |

| | |
|----------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Almeno 4 settimane dall'ultima dose di terapia con qualsiasi terapia antitumorale sistemica; • Storia di precedente tumore (ad eccezione del carcinoma in situ della cervice o carcinoma basocellulare adeguatamente trattato) se non in remissione da almeno 3 o più anni; • Presenza di metastasi al SNC, se non asintomatiche ed adeguatamente trattate; • Altre malattie gravi, quali: <ol style="list-style-type: none"> a. Scompenso cardiaco congestizio o angina pectoris; infarto del miocardio nell'anno precedente; ipertensione incontrollata o aritmia; b. Qualsiasi Condizione psicologica che ostacoli la compliance del protocollo; c. Epatite virale attiva o malattia epatica cronica; d. Infezioni attive; e. Qualsiasi altra condizione medica instabile. |
| Obiettivo primario | L'obiettivo primario è quello di comparare i gruppi di trattamento in termini di overall survival (OS). |
| Obiettivi secondari | <ul style="list-style-type: none"> • Intervallo libero da progressione (PFS). In caso di documentata progressione di CA125 secondo criteri GCIG, è richiesta una conferma radiologica di progressione; • Risposta radiologica (in pazienti con malattia misurabile); • Durata della risposta; • Risposta sierologica del marcatore CA-125 secondo i criteri GCIG; • Tossicità; • Qualità di vita mediante la compilazione di questionari QLQ-C30 e QLQ-OV28 |
| Durata dello studio | 4 anni |