

MITO 25.1 - SINOSSI DEL PROTOCOLLO

| | |
|--|---|
| Titolo | MITO25.1: Studio randomizzato, su base molecolare, di fase II con Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab vs Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab-Rucaparib vs Carboplatino-Paclitaxel-Rucaparib, in accordo allo status HRD, in pazienti con tumore ovarico avanzato (stadio IIIB-C-IV), primitivo del peritoneo e della tuba di Falloppio, preceduto da uno studio di Fase I, di identificazione della dose, con Rucaparib in combinazione con Bevacizumab. |
| Coordinamento e responsabile dello studio | Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Prof.ssa Domenica Lorusso |
| Sponsor | Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS |
| Tipologia dello studio | Studio randomizzato, in aperto, di fase I-II, multicentrico |
| Popolazione oggetto dello studio | Pazienti con tumore ovarico avanzato (stadio IIIB-C-IV), primitivo del peritoneo e della tuba di Falloppio |
| Razionale dello studio | <p><i>Solo 1</i> è uno studio internazionale, randomizzato, in doppio cieco, di fase 3 che valuta l'efficacia di olaparib vs placebo come terapia di mantenimento in pazienti con tumore sieroso o endometriode di alto grado avanzato (FIGO stage III o IV), con una mutazione in BRCA1 e / o BRCA2, che ha avuto una risposta clinica completa o parziale dopo chemioterapia a base di platino. Dopo un follow-up mediano di 41 mesi, il rischio di progressione o morte è risultato inferiore del 70% con olaparib rispetto al placebo.</p> <p>Gli eventi avversi erano coerenti con gli effetti tossici noti di olaparib.</p> <p>Studi in vitro hanno dimostrato che cellule con mutazioni nei geni BRCA1 / 2 o in altri geni coinvolti nella processo di riparazione dei danni al DNA per ricombinazione omologa, sono sensibili alla classe di farmaci definita dei PARP-inibitori.</p> |

Dati clinici hanno dimostrato che pazienti affette da tumore ovarico, con e senza evidenza di una mutazioni tBRCA, beneficiano del trattamento con un inibitore di PARP e che il trattamento di mantenimento con un inibitore di PARP, in seguito ad una risposta al trattamento a base di platino, aumenti la PFS. Pazienti con una mutazione tBRCA hanno ottenuto il massimo beneficio da questo tipo di trattamento e i pazienti senza evidenza di una mutazione BRCA hanno anch'essi tratto un beneficio significativo.

Studi preclinici hanno mostrato un effetto almeno addittivo nell'utilizzo di inibitori dell'angiogenesi in combinazione con inibitori di PARP.

La combinazione Cediranib ed Olaparib ha mostrato attività contro il carcinoma ovarico ricorrente in uno studio di fase I che ha evidenziato un tasso di risposta obiettiva del 44%.

In uno studio di Fase II randomizzato, in aperto, 90 donne (di età ≥ 18 anni) con tumore ovarico recidivante platino sensibile di alto grado sieroso o endometriode, delle tube di Falloppio o tumore peritoneale primario o tumori con mutazioni germinali nei geni BRCA1 / 2 sono state randomizzate a ricevere Olaparib (capsule 400 mg) due volte al giorno o la combinazione di Cediranib 30 mg al giorno e Olaparib (capsule 200 mg) due volte al giorno. La PFS mediana è stata di 17,7 mesi per le donne trattate con Cediranib più Olaparib rispetto a 9,0 mesi per quelle trattate con Olaparib in monoterapia (hazard ratio 0,42, $p = 0,05$).

Gli eventi avversi di grado 3 e 4 sono stati riscontrati più comunemente con la terapia di associazione rispetto alla monoterapia: affaticamento (12 pazienti nel gruppo trattato con Cediranib più Olaparib vs 5 pazienti nel gruppo trattato con Olaparib), diarrea (10 vs 0) e ipertensione (18 vs 0).

Paola 1 è uno studio randomizzato, in doppio cieco, di fase 3. Le pazienti eleggibili con carcinoma ovarico avanzato, di alto grado

di nuova diagnosi, che hanno avuto una risposta completa o parziale dopo chemioterapia di prima linea a base di platino-taxolo più bevacizumab sono state randomizzate a ricevere olaparib o placebo per un massimo di 24 mesi. Delle 806 pazienti randomizzate, 537 hanno ricevuto olaparib più bevacizumab e 269 placebo più bevacizumab. Dopo un follow-up mediano di 22,9 mesi, la sopravvivenza libera da progressione mediana è stata di 22,1 mesi con olaparib più bevacizumab e 16,6 mesi con placebo più bevacizumab (hazard ratio per progressione della malattia o morte, 0,59; intervallo di confidenza al 95% [CI], 0,49 a 0,72; $P < 0,001$). L'hazard ratio (gruppo olaparib vs. gruppo placebo) per la progressione di malattia o la morte era 0,33 (IC 95%, 0,25-0,45) in pazienti con tumori HRD positivi, inclusi tumori che presentavano mutazioni BRCA (progressione mediana libera da sopravvivenza, 37,2 vs. 17,7 mesi), 0,43 (IC 95%, 0,28-0,66) in pazienti con tumori HRD positivi che non presentavano mutazioni BRCA (sopravvivenza libera da progressione mediana, 28,1 vs. 16,6 mesi) e 0,92 (PFS mediana 16,9 contro 16,0 mesi) nei pazienti con HRD negativo. Questi dati non suggeriscono alcun beneficio aggiuntivo di olaparib in quest'ultimo gruppo.

Lo studio *Prima* è uno studio randomizzato, in doppio cieco, di fase 3 in cui le pazienti con carcinoma ovarico sieroso ed endometrioido avanzato di nuova diagnosi che rispondono alla chemioterapia di prima linea a base di platino-paclitaxel sono state randomizzate a ricevere niraparib o placebo come trattamento di mantenimento una volta al giorno per 3 anni. Delle 733 pazienti randomizzate, 373 (50,9%) avevano tumori con deficit di ricombinazione omologa. Tra le pazienti di questa categoria, la sopravvivenza libera da progressione mediana era significativamente più lunga nel gruppo niraparib rispetto al gruppo placebo (21,9 mesi contro 10,4 mesi; hazard ratio per

| | |
|------------------------------------|--|
| | <p>progressione della malattia o morte, 0,43; intervallo di confidenza al 95% [CI] , Da 0,31 a 0,59; P <0,001). Nella popolazione generale, la corrispondente sopravvivenza libera da progressione è stata di 13,8 mesi e 8,2 mesi (hazard ratio, 0,62; IC al 95%, da 0,50 a 0,76; P <0,001). L'analisi esplorativa dei sottogruppi suggerisce che Niraparib porti un beneficio clinicamente significativo in tutti i gruppi, con il beneficio più rilevante nella popolazione BRCAmut, seguita dalla popolazione HR- seguita dalla popolazione HR proficient in cui è stata riportata una HR di 0,68 con placebo.</p> <p>All'ASCO 2014 Charley Gourley ha presentato dati che suggeriscono che il trattamento con Bevacizumab, nel sottotipo immunoreattivo del carcinoma ovarico, può avere effetti dannosi in termini di PFS e anche di OS.</p> <p>Alcuni dati preclinici sembrano suggerire che possa esistere una correlazione tra mutazione di BRCA 1 (ma non BRCA 2) e il sottotipo immunoreattivo e che, quindi, il trattamento con Bevacizumab potrebbe avere un effetto potenzialmente dannoso nella popolazione HRD.</p> <p>Questi studi aprono diverse domande: qual è il miglior trattamento per i pazienti con una mutazione HRD? Qual è il valore aggiunto di bevacizumab nei tumori HRD positivi rispetto al solo parp? E qual è il miglior trattamento per i tumori HRD negativi: parp-i, bevacizumab o la combinazione di entrambi?</p> <p>Lo scopo di questo studio è di valutare la PFS di pazienti con tumore ovarico epiteliale di alto grado di nuova diagnosi, delle tube di falloppio o carcinoma peritoneale primario trattati, in accordo allo <i>status HRD</i>, con rucaparib o bevacizumab o la combinazione di rucaparib e bevacizumab in combinazione con platino-paclitaxel, al fine di identificare il miglior regime di trattamento di prima linea in diversi sottogruppi molecolari.</p> |
| <p>Disegno dello studio</p> | <p><u>Disegno dello studio Fase I:</u></p> |

Bevacizumab 15 mg/kg q 21 per 22 cicli + Rucaparib bid, dosaggi a scalare, q 28 per 24 cicli come mantenimento.

Pazienti con tumore ovarico di alto grado, stadio IIIB–C-IV, documentato istologicamente (indipendentemente dal tumore residuo) saranno inclusi in accordo al disegno di Simon 3 + 3.

Le pazienti continueranno a ricevere il trattamento di mantenimento fino a (progressione clinica intesa come scadimento delle condizioni cliniche attribuibili alla malattia senza evidenza radiologica di progressione è considerata progressione di malattia), tossicità inaccettabile del trattamento, ritiro del consenso o decisione medica.

Approssimativamente 18 pazienti saranno arruolati nella Fase I.

Disegno dello studio Fase II:

Studio randomizzato, in aperto, multicentrico, che ha lo scopo di valutare la sopravvivenza libera da progressione in pazienti con tumore ovarico di alto grado avanzato, trattate con Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab (in combinazione e mantenimento) vs Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab-Rucaparib (Rucaparib solo in mantenimento) vs Carboplatino-Paclitaxel-Rucaparib (Rucaparib solo in mantenimento) in accordo allo stato HRD. Lo studio testerà l'ipotesi che i bracci di trattamento Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab-Rucaparib e Carboplatino-Paclitaxel-Rucaparib aumentino la sopravvivenza libera da progressione rispetto al trattamento standard con Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab, nelle pazienti HR proficient, e che il trattamento Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab-Rucaparib aumenti la sopravvivenza libera da progressione rispetto al trattamento standard con Carboplatino-Paclitaxel-Rucaparib nelle pazienti HRD positive.

290 pazienti saranno randomizzate nei centri partecipanti allo studio in rapporto 1:1:1 a ricevere Carboplatin-Paclitaxel-

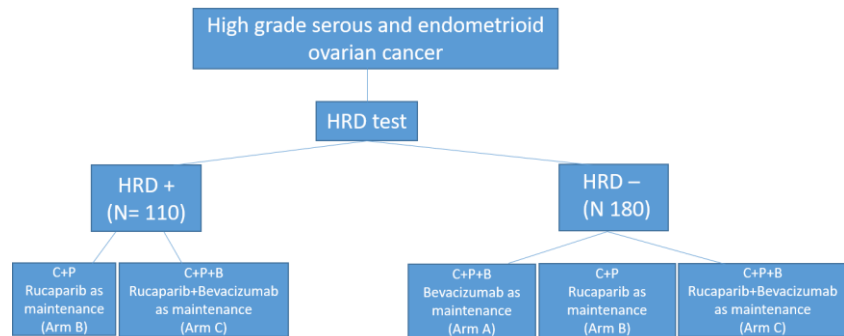
Bevacizumab, Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab-Rucaparib o Carboplatin-Paclitaxel-Rucaparib, per quanto riguarda la coorte delle pazienti HRD negative, e Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab-Rucaparib o Carboplatin-Paclitaxel-Rucaparib, per quanto riguarda la coorte delle pazienti HRD positive (vedere disegno seguente schema sottoriportato).

Pazienti HRD +

- **BRACCIO B:** Carboplatino AUC 5+ Paclitaxel 175 mg/mq q 21 per 6 cicli, seguiti da Rucaparib 600 mg BID q 28 per 24 cicli di mantenimento;
- **BRACCIO C:** Carboplatino AUC 5+ Paclitaxel 175 mg/mq q 21 + Bevacizumab 15 mg/kg q 21 per 6 cicli, seguiti da Bevacizumab 15 mg/kg q 21 per 16 cicli + Rucaparib alla dose identificata durante la Fase I, q 28 mg per 24 cicli come mantenimento.

Pazienti HRD -

- **BRACCIO A:** Carboplatino AUC 5+Paclitaxel 175 mg/mq q 21 + Bevacizumab 15 mg/kg q 21 per 6 cicli, seguiti da Bevacizumab 15 mg/kg q 21 per 16 cicli;
- **BRACCIO B:** Carboplatino AUC 5 + Paclitaxel 175 mg/mq q 21 seguiti da Rucaparib 600 mg BID, q 28 per 24 cicli di mantenimento;
- **BRACCIO C:** Carboplatino AUC 5+ Paclitaxel 175 mg/mq q 21+ Bevacizumab 15 mg/kg q 21 per 6 cicli, seguiti da Bevacizumab 15 mg/kg q 21 per 16 cicli + Rucaparib alla dose identificata durante la fase I q 28 mg per 24 cicli come mantenimento.



Le pazienti saranno randomizzate secondo i seguenti criteri di stratificazione:

- Tumore residuo alla chirurgia primaria (RT=0 vs RT> 0);
- Chemioterapia neoadiuvante (Sì o No)

Le pazienti riceveranno il trattamento chemioterapico fino a progressione (progressione clinica intesa come scadimento delle condizioni cliniche attribuibili alla malattia senza evidenza radiologica di progressione è considerata progressione di malattia), progressione radiologica (secondo criteri RECIST), tossicità inaccettabile del trattamento, ritiro del consenso o decisione medica. La risposta al trattamento sarà valutata secondo i criteri RECIST 1.1 ogni nove settimane durante la fase chemioterapica e ogni 12 +/- 1 settimane durante la fase di mantenimento. La safety sarà valutata mediante esame obiettivo e test di laboratorio ruotinari. Tutte le pazienti saranno seguite per la sopravvivenza dopo la randomizzazione.

| | |
|--------------------------------------|--|
| Centri implicati nello studio | 31 centri italiani |
| Criteri di inclusione | <ol style="list-style-type: none"> 1. Donne con età ≥ 18 anni al momento dell'inclusione nello studio; 2. Pazienti a cui sia stato recentemente diagnosticato e confermato istologicamente tumore ovarico epiteliale sieroso di alto grado, endometrioide di alto grado, a cellule |

chiare, stadio FIGO IIIB-C-IV, primitivo del peritoneo e/o tuba di Falloppio. Le pazienti che presentano istologia mista (carcinosarcoma) sono eleggibili se high grade tumor rappresenta più del 50% dell'istologia totale; possono essere arruolate pazienti con diversa istologia purchè presentino la mutazione BRCA. Pazienti di stadio III devono essere state sottoposte a chirurgia ottimale (upfront o chirurgia d'intervallo). Pazienti di stadio IV devono essere state sottoposte a biopsia e/o chirurgia (upfront o chirurgia d'intervallo);

3. Tessuto tumorale disponibile. A progressione di malattia le pazienti che acconsentono, potranno essere sottoposte ad una nuova biopsia;

4. ECOG Performance Status 0–1;

5. Malattia misurabile e non misurabile;

6. Adeguata funzionalità renale ed epatica, definite come di seguito:

- Bilirubina totale sierica ≤ 1.5 ULN istituzionale ad eccezione di presenza della sindrome di Gilbert. In tal caso il valore di bilirubina totale sierica deve essere ≤ 2 x ULN istituzionale;
- AST e/o ALT ≤ 2.5 x ULN istituzionale (o ≤ 5 x ULN se sono presenti metastasi epatiche);
- Fosfatasi alcalina ≤ 1.5 x ULN istituzionale (se > 1.5 x ULN, la frazione di fosfatasi alcalina epatica ≤ 1.5 ULN);
- Creatinina sierica ≤ 1.5 x ULN istituzionale (o creatinine clearance calcolata ≥ 45 mL/min/1.73 m²).

7. Adeguata funzionalità emopoietica, definita come:

- Leucociti totali $\geq 2.5 \times 10^9/L$.

| | |
|-------------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$. - Conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/L$. <p>8. Capacità di comprendere e firmare il consenso informato;</p> <p>9. Le donne in età fertile devono risultare negative al test di gravidanza nei 7 giorni precedenti l'arruolamento nello studio.</p> |
| <p>Criteri di esclusione</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Donne in gravidanza o in allattamento; 2. Presenza di metastasi cerebrali o metastasi del sistema nervoso centrale, non adeguatamente trattate; 3. Precedenti trattamenti chemioterapici; 4. Incompleto recupero da qualsiasi procedura chirurgica precedente o chirurgia maggiore nelle 3 settimane precedenti la randomizzazione. 5. Qualsiasi precedente tumore, ad eccezione: <ol style="list-style-type: none"> a) Cancro alla pelle non-melanomico precedentemente trattato; b) Tumore al seno adeguatamente trattato da almeno 3 anni, o altri tumori solidi adeguatamente trattati da almeno 5 o più anni, senza evidenze di ricadute; c) Tumore sincrono dell'endometrio endometriale (con l'eccezione di G1/G2 di stadio 1A) 6. Nota infezione attiva da HIV, epatite B o C; 7. Trattamento concomitante con immunodepressivi o farmaci sperimentali; 8. Storia o evidenza di disordini trombotici o emorragici inclusi episodi cerebrovascolari (CVA), ictus, attacco |

ischemico transitorio (TIA) o emorragia subaracnoidea nei 6 mesi precedenti al trattamento;

9. Malattie cardiovascolari attive clinicamente significative tra cui:

- Infarto del miocardio o angina instabile nei 6 mesi precedenti il primo trattamento;
- New York Heart Association (NYHA) di grado II o insufficienza cardiaca congestizia (CHF);
- Aritmia cardiaca grave in terapia (ad eccezione della fibrillazione atriale o tachicardia sopraventricolare parossistica);
- Malattie vascolari periferiche \geq grado 3 (es. sintomatiche e che interferiscono con le attività di vita quotidiana che richiedono repair or revision).

10. Infezioni attive serie che richiedono trattamento antibiotico i.v. al momento dell'arruolamento;

11. Nota ipersensibilità a qualsiasi farmaco o eccipiente previsto dello studio (inclusi cremophor e linee cellulari CHO-Chinese hamster ovary);

12. Evidenza di qualsiasi altra condizione medica (come malattie psichiatriche, ulcera epatica, ecc.), esame obiettivo o tests di laboratorio che possano interferire con il trattamento previsto, influenzare la compliance della paziente o mettere la paziente ad alto rischio di complicanze correlate al trattamento;

13. Precedente gastrectomia o rimozione intestinale superiore, oppure qualsiasi altro disturbo o difetto gastrointestinale che potrebbe interferire con l'assorbimento del farmaco in studio;

| | |
|-----------------------------------|--|
| | <p>14. Aver ricevuto la somministrazione di forti inibitori del CYP1A2 o del CYP3A4 nei 7 giorni precedenti alla prima dose di Rucaparib o avere i requisiti correnti per tali farmaci.</p> |
| <p>Obiettivo primario</p> | <p><u>Obiettivo primario Fase I:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinare la massima dose tollerata (MTD) della combinazione Rucaparib-Bevacizumab in pazienti con tumore ovarico stadio IIIB-C-IV. <p><u>Obiettivo primario Fase II:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) di pazienti con tumore ovarico avanzato, primitivo del peritoneo e della tuba di Falloppio quando trattate con Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab vs Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab-Rucaparib vs Carboplatino-Paclitaxel-Rucaparib, in accordo allo stato HRD. |
| <p>Obiettivi secondari</p> | <p><u>Obiettivi secondari Fase I:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Descrivere la tossicità della combinazione di Rucaparib-Bevacizumab in termini di eventi ematologici e non ematologici; • Caratterizzare la farmacocinetica di Rucaparib e Bevacizumab in pazienti che ricevono la combinazione di Rucaparib e Bevacizumab. <p><u>Obiettivi secondari Fase II:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparare l'overall survival (OS) di pazienti che ricevono Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab vs Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab-Rucaparib vs Carboplatino-Paclitaxel-Rucaparib in accordo allo stato HRD; • Comparare la sopravvivenza libera da progressione dopo la |

| | |
|--|--|
| | <p>prima progressione (PFS2) nelle pazienti che ricevono Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab vs Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab-Rucaparib vs Carboplatino-Paclitaxel-Rucaparib in accordo allo stato HRD;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparare il tempo che intercorre dalla randomizzazione alla prima successiva terapia o al decesso, nelle pazienti che ricevono Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab vs Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab-Rucaparib vs Carboplatino-Paclitaxel-Rucaparib in accordo allo stato HRD; • Comparare il tempo che intercorre dalla randomizzazione al secondo trattamento successivo o al decesso (TSST) nelle pazienti che ricevono Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab vs Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab-Rucaparib vs Carboplatino-Paclitaxel-Rucaparib in accordo allo stato HRD; • Comparare la risposta radiologica (secondo i criteri RECIST e/o GCIG) nelle pazienti che ricevono Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab vs Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab-Rucaparib vs Carboplatino-Paclitaxel-Rucaparib. • Valutare la safety e la tollerabilità di Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab-Rucaparib in questa popolazione di pazienti; • Valutare le alterazioni dei geni di riparazione del DNA e la “signature” genomica di HRD e la loro correlazione con gli obiettivi di efficacia; • Valutare la qualità di vita in pazienti trattate con Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab rispetto a pazienti trattate con Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab-Rucaparib vs |
|--|--|

| | |
|----------------------------|---|
| | Carboplatino-Paclitaxel-Rucaparib in accordo allo stato HRD. |
| Durata dello studio | La durata totale stimata del trial è di 64 mesi, inclusi 4 mesi per l'arruolamento dei pazienti nella Fase I dello studio, 30 mesi per reclutare le pazienti nella Fase II dello studio e 30 mesi di follow-up di sopravvivenza calcolati dalla randomizzazione dell'ultima paziente. |