

## MITO XX - SINOSI DEL PROTOCOLLO

<b>Titolo</b>	MITO 29 - Studio randomizzato di Fase II su Decitabina in combinazione a Carboplatino rispetto al trattamento chemioterapico scelto dello sperimentatore in pazienti con carcinoma ovarico recidivante platino resistente.
<b>Coordinamento e responsabile dello studio</b>	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano - Dr. Francesco Raspagliesi
<b>Sponsor</b>	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano
<b>Tipologia dello studio</b>	Multicentrico, randomizzato
<b>Popolazione oggetto dello studio</b>	Pazienti con carcinoma epiteliale ovarico, delle tube di Falloppio o primitivo del peritoneo, stadio IC-IV
<b>Razionale dello studio</b>	Lo Studio è stato disegnato al fine di valutare se la combinazione di carboplatino e decitabina può aumentare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) in pazienti con carcinoma ovarico platino-resistenti rispetto ad altre terapie standard.
<b>Disegno dello studio</b>	<p>I soggetti saranno randomizzati in maniera casuale in rapporto 1:1 a ricevere uno dei seguenti trattamenti:</p> <p>Braccio A: Carboplatino AUC5 d 8 q 28 + Decitabina 10 mg/mq iv d1-5 q28</p> <p>Braccio B: Doxorubicina liposomiale 40 mg/mq iv q 28 o Paclitaxel settimanale 80 mg/mq d 1,8,15 q 28 o Gemcitabina 1000 mg/mq d 1,8 q 21, a scelta del medico.</p> <p>I pazienti riceveranno il trattamento chemioterapico fino a progressione di malattia (la progressione clinica intesa come lo scadimento 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, morte o comparsa di qualsiasi condizione clinica che impedisse un'ulteriore somministrazione di farmaco.</p> <p>I pazienti saranno valutati ogni 9 settimane di trattamento mediante esame radiologico e la progressione sarà valutata secondo i criteri RECIST 1.1</p>

<b>Centri implicati nello studio</b>	18 centri
<b>Criteri di inclusione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosi citologica/istologica di carcinoma epiteliale ovarico, delle tube di Falloppio o primitivo del peritoneo, stadio IC-IV ( i carcinosarcomi sono inclusi);</li> <li>• Non più di 2 precedenti linee di chemioterapia;</li> <li>• Recidiva verificatasi entro 6 mesi dall'ultima linea a base di platino;</li> <li>• Malattia misurabile o valutabile secondo criteri RECIST 1.1 o criteri GCIG per Ca125;</li> <li>• Nessuna neurotossicità periferica residua &gt; Grado 1 relativa a precedenti trattamenti chemioterapici;</li> <li>• ECOG performance status 0 o 1;</li> <li>• Pazienti con età ≥ 18 anni;</li> <li>• Aspettativa di vita di almeno 3 mesi;</li> <li>• Firma del consenso informato;</li> <li>• Capacità e disponibilità a rispettare le valutazioni e le procedure richieste durante trattamento e follow-up;</li> <li>• Adeguate funzionalità d'organo, definite come di seguito: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Emopoietica: Leucociti &gt; 2,500/mm<sup>3</sup>; Neutrofili in valore assoluto ≥ 1,500/mm<sup>3</sup>; Piastrine ≥ 100,000/mm<sup>3</sup>; Emoglobina ≥ 9 g/dl;</li> <li>- Epatica: AST e ALT ≤ 3 x ULN(upper limit normal)* ; Fosfatasi Alcalina ≤ 3 x ULN* ; Bilirubina ≤ 1.5 x ULN* N.B.: * &lt; 5 x ULN se presenza di metastasi epatiche;</li> <li>- Renale: Creatinine Clearance &gt; 45 ml/min;</li> </ul> </li> <li>• Nessun'altra malignità invasiva negli ultimi 3 anni, fatta eccezione per carcinoma in situ della cervice o carcinoma basocellulare;</li> <li>• Assenza di qualsiasi condizione psicologica, familiare, sociale o geografica , che possa ostacolare la compliance al protocollo.</li> </ul>
<b>Criteri di esclusione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gravidanza (Le pazienti potenzialmente fertili devono usare essere un metodo contraccettivo per evitare una gravidanza durante lo studio e almeno fino a 3 mesi dopo la partecipazione in studio e devo avere un test di gravidanza sierico negativo al baseline);</li> <li>• Le pazienti non possono allattare durante il periodo di trattamento in studio e per i 2 mesi successive alla fine del trattamento;</li> <li>• Presenza di malattie cardiache serie, incluso insufficienza cardiaca, blocco atrio-atriolare di ogni grado, grave aritmia o storia di una o più delle seguenti condizioni cardiovascolari nei 6 mesi precedenti: angioplastica o stent coronarico, infarto del miocardio, angina instabile, malattia vascolare periferica sintomatica, bypass coronarico, insufficienza cardiaca congestizia di grado II, III o IV come definita dalla New York Heart Association (NYHA);</li> <li>• Infezioni attive che richiedono antibiotici;</li> <li>• Storia di malattia cerebrovascolare, embolia polmonare o trombosi venosa profonda non trattata (DVT) negli ultimi 6</li> </ul>

	<p>mesi;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nota infezione attiva da HIV, epatite B o C;</li> <li>• Pazienti che hanno ricevuto precedenti trattamenti chemioterapici, terapia target con piccole molecole o terapia radiante nelle 4 settimane precedenti il giorno 1 dello studio o non recupero a tossicità grado <math>\leq 1</math> al baseline, da eventi avversi dovuti a un agente somministrato in precedenza. Note: Soggetti con neuropatia &lt; Grado 2 o alopecia <math>\leq</math> Grado 2 sono eccezioni a questo criterio e possono essere incluse nello studio;</li> <li>• Pazienti con evidenza di malattia polmonare interstiziale;</li> <li>• Qualsiasi procedura chirurgica maggiore, biopsia a cielo aperto o lesioni traumatiche significative nelle 3 settimane precedenti l'inizio della terapia o nota necessità di intervento chirurgico maggiore durante il corso dello studio; sono escluse anche procedure minori quali: agoaspirato o biopsia percutanea nella settimana precedente il trattamento;</li> <li>• Nota ipersensibilità a qualsiasi farmaco o eccipiente previsto dello studio o a farmaci con struttura chimica simile;</li> <li>• Trattamento concomitante con altri farmaci sperimentali;</li> <li>• Partecipazione ad altra sperimentazione clinica con farmaco sperimentale nei 30 giorni precedenti lo screening.</li> </ul>
<b>Obiettivo primario</b>	L'obiettivo primario è quello di comparare i gruppi di trattamento in termini di sopravvivenza libera da malattia (PFS).
<b>Obiettivo secondario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sopravvivenza globale (OS)</li> <li>• Tasso di risposta radiologica (RR) (in pazienti con malattia misurabile)</li> <li>• Durata della risposta</li> <li>• Risposta sierologica del marcatore CA-125 secondo i criteri GCIG</li> <li>• Tossicità</li> </ul> <p>Qualità di vita mediante la compilazione di questionari FACT-O and FACT-O per ovarian cancer-specific subscale (OCS)</p>
<b>Durata dello studio</b>	3 anni