

MITO 31 - SINOSI DEL PROTOCOLLO

Titolo	STUDIO CLINICO DI FASE 2 DI OLAPARIB IN PAZIENTI AFFETTE DA RECIDIVA PLATINO SENSIBILE DI CARCINOMA OVARICO WILD TYPE PER MUTAZIONE SOMATICO O GERMINALE DEI GENI BRCA1 E 2: STUDIO TRASLAZIONALE, MITO 31.
Coordinamento e responsabile dello studio	Investigatore MITO: Sandro Pignata Coordinatori dello studio: Francesco Perrone, Gennaro Daniele Progetti Traslazionali: G. Baldassarre, D. Mezzanzanica, D. Califano Infermiere di Ricerca: Jane Bryce Data Manager: Simona Bevilacqua Centro di coordinamento: Unità Sperimentazioni Cliniche- Istituto Nazionale dei Tumori, Napoli.
Sponsor	Istituto Nazionale dei Tumori, Napoli, Italia Principale
Tipologia dello studio	Fase 2 (singolo braccio), multicentrico
Popolazione oggetto dello studio	Pazienti con recidiva di carcinoma ovarico platino sensibile ,BRCA 1/2 wild type (germinale e somatico) che rispondono a chemioterapia a base di platino (almeno 4 cicli) somministrata per la recidiva di malattia.
Razionale dello studio	La dimensione del campione è stata stimata secondo i quanto risportato da Schoenfeld et al. Con una potenza del 90%, alfa a due code = 0,1 e 140 eventi, lo studio è in grado di rilevare un rapporto di rischio 0,50 (HR) di eventi di progressione/morte associati a un biomcatore espresso nel 15% delle pazienti. Pertanto, un campione di 200 pazienti arruolate in 24 mesi dovrebbe essere sufficiente. Tale stima delle dimensioni del campione non tiene conto deliberatamente del problema della molteplicità che non sarà affrontato data la natura esplorativa dello studio.
Disegno dello studio	Braccio singolo, studio clinico di fase II con Olaparib (comprese) alla dose di 300 mg bid, somministrato alle pazienti con recidiva di carcinoma ovarico platino sensibile ,BRCA 1/2 wild type (germinale e somatico) che rispondono a chemioterapia a base di platino (almeno 4 cicli) somministrata per la recidiva di malattia.
Centri implicati nello studio	Approssimativamente 40 centri italiani saranno attivati.
Criteri di inclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pazienti di età ≥ 18 anni 2. Pazienti di sesso femminile con diagnosi istologica di carcinoma ovarico di alto grado recidivato (incluso il carcinoma peritoneale primario e/o delle tube del Falloppio. 3. Documentata assenza di mutazioni germinali e somatiche dei geni BRCA1 e BRCA2 , che si prevedono essere deleteri o sospetti deleteri. 4. Performance Status (PS) secondo Scala ECOG di 0–2 5. Pazienti con aspettativa di vita almeno di 16 settimane. 6. Consenso informato firmato ottenuto prima dell'inizio di qualsiasi procedura e trattamento specifici dello studio come conferma della consapevolezza e della volontà della paziente di conformarsi ai requisiti dello studio. 7. Disponibilità di campioni di tumore e sangue per analisi molecolari. 8. Pazienti che hanno ricevuto almeno 2 precedenti linee di terapia a base di

	<p>platino prima della randomizzazione.</p> <p>9. Per il penultimo trattamento chemioterapico in corso prima dell'arruolamento nello studio clinico: • Paziente definita come platino sensibile dopo questo trattamento, intesa come progredita > 6 mesi dopo la fine dell'ultima dose di chemioterapia a base di platino.</p> <p>10. Per la chemioterapia in corso immediatamente prima della randomizzazione nello studio: • Pazienti in risposta radiologica (parziale o completa risposta) secondo i criteri RECIST 1.1 o senza evidenza di malattia (se è stata effettuata una citoriduzione chirurgica ottimale prima della chemioterapia) e non evidenza di un incremento del CA 125 comparato con il valore nadir al termine del trattamento in corso.</p> <p>11. Le pazienti devono aver ricevuto almeno 4 cicli di chemioterapia a base di platino (es. carboplatino ocisplatino come da pratica clinica standard).</p> <p>12. Le pazienti devono essere arruolate entro 8 settimane dall'ultima dose di chemioterapia.</p> <p>13. Il trattamento di mantenimento, incluso il bevacizumab, è consentito al termine del penultimo regime chemioterapico a base di platino.</p> <p>14. Stato post-menopausale* o ,nelle donne potenzialmente fertili, test di gravidanza sulle urine o sul siero negativo effettuato entro 28 giorni dall'inizio del trattamento *Post-menopausa definita come: • Amenorrea da 1 anno o più dopo l'interruzione di trattamenti ormonali a base di estrogeni. • Livelli di ormone luteinizzante (LH) e ormone follicolo stimolante (FSH) nell'intervallo post-menopausale per le donne di età sotto i 50. • Ovariectomia indotta da radiazioni con ultima mestruazione > 1 anno fa. • Menopausa indotta da chemioterapia con un intervallo > 1 anno dall'ultima mestruazione. • Sterilizzazione chirurgica (ovariectomia bilaterale o isterectomia).</p> <p>15. Le pazienti devono avere una normale funzione d'organo e midollare misurata entro 28 giorni prima della somministrazione del trattamento di studio come definito sotto:</p> <p>16. Emoglobina ≥ 10.0 g/dL senza trasfusione di sangue negli ultimi 28 giorni.</p> <p>17. Conta assoluta di neutrofili (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$</p> <p>18. Conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/L$</p> <p>19. Bilirubina totale $\leq 1.5 \times$ il limite superiore del range normale istituzionale.</p> <p>20. Aspartato aminotransferasi (AST)/ Alanina aminotransferasi (ALT) $\leq 2.5 \times$ il limite superiore del range normale istituzionale (ULN)salvo che siano presenti metastasi epatiche nel qual caso il limite deve essere $\leq 5 \times$ ULN</p> <p>21. Le pazienti devono avere una clearance della creatinina calcolata usando l'equazione di Cockcroft-Gault di ≥ 51 mL/min:</p> <p>22. Clearance creatinina stimata = $(140 - \text{età [anni]}) \times \text{peso (kg)} \times (\text{F}) / \text{creatinina sierica (mg/dL)} \times 72$ a dove F=0.85 per femmine and F=1 per maschi.</p>
<p>Criteri di esclusione</p>	<p>Storia o evidenza di un carcinoma primario endometriale sincrono a meno che non siano soddisfatti tutti i seguenti criteri relativi al carcinoma endometriale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stadio \leq IA • non oltre l'invasione superficiale endometriale • Assenza di invasione linfo-vascolare • Grado G1-G2 (esclusi grado 3 o istotipisieroso papillare e carcinoma a cellule chiare) <p>2. Altri tumori maligni negli ultimi cinque anni, eccetto per carcinoma cutaneo</p>

non melanoma adeguatamente trattato, carcinoma in situ della cervice trattato in maniera curativa, carcinoma duttale in situ (DCIS), carcinoma dell'endometrio stadio 1, grado 1 o altri tumori solidi inclusi i linfomi (senza coinvolgimento midollare) trattati in maniera curativa senza evidenza di malattia per un periodo ≥ 5 anni.

3. ECG a riposo con QTc > 470 msec su 2 o più punti temporali in un periodo di 24 ore o storia familiare di sindrome del QT lungo.

4. Partecipazione in un altro studio clinico con un farmaco sperimentale durante la chemioterapia in corso immediatamente prima della randomizzazione.

5. Pazienti che stanno ricevendo una radioterapia sistemica (eccetto per ragioni palliative) entro 3 settimane dal trattamento di studio.

6. Uso concomitante di noti inibitori potenti del CYP3A (es. Itraconazolo, telitromicina, claritromicina, inibitori della proteasi potenziati con ritonavir o cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir) o inibitori moderati del CYP3A (ad es. Ciprofloxacina, eritromicina, diltiazem, fluconazolo, verapamil). Il periodo di washout richiesto prima di iniziare l'olaparib è di 2 settimane.

7. Uso concomitante di noti come forti (ad esempio fenobarbital, enzalutamide, fenitoina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina e erba di San Giovanni) o moderati induttori di CYP3A (ad esempio bosentan, efavirenz, modafinil). Il periodo di washout richiesto prima di iniziare l'olaparib è di 5 settimane per l'enzalutamide o il fenobarbital e di 3 settimane per gli altri agenti.

8. Tossicità persistenti [$>$ Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) grado 2] causate dai precedenti trattamenti, escluso l'alopecia.

9. Pazienti con sindromi mielodisplastiche/ leucemia mieloide acuta o con caratteristiche suggestive di MDS/AML.

10. Pazienti con metastasi cerebrali non controllate sintomatiche. Una TAC a conferma dell'assenza di metastasi encefaliche non è richiesta. Le pazienti possono ricevere una dose stabile di corticosteroidi prima e durante lo studio purché questi siano stati avviati almeno 4 settimane prima del trattamento.

11. Pazienti con compressione del midollo spinale ameno che non si ritenga che abbiano ricevuto un trattamento definitivo per questo ed evidenza di malattia clinicamente stabile per 28 giorni.

12. Chirurgia maggiore entro 2 settimane dall'inizio del trattamento di studio e le pazienti devono essere guarite dagli effetti di qualsiasi intervento chirurgico maggiore.

13. Pazienti considerate a rischio a causa di un disturbo medico grave, incontrollato, malattia sistemica non maligna o infezione attiva e incontrollata. Gli esempi includono, ma non sono limitati a questi, aritmia ventricolare incontrollata, infarto miocardico recente (entro 3 mesi), disordine maggiore incontrollato, compressione instabile del midollo spinale, sindrome della vena cava superiore, estesa malattia polmonare bilaterale interstiziale su tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) o qualsiasi disturbo psichiatrico che vieta di ottenere il consenso informato.

14. Pazienti incapaci di deglutire farmaci somministrati per via orale e pazienti con disturbi gastrointestinali che potrebbero interferire con l'assorbimento del farmaco in studio.

	<p>15. Donne che allattano al seno.</p> <p>16. Pazienti immunocompromessi, ad es. pazienti che sono note per essere sierologicamente positive per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV).</p> <p>17. Pazienti con nota ipersensibilità a olaparib o ad uno qualsiasi degli eccipienti del prodotto.</p> <p>18. Pazienti con epatite attiva nota (cioè epatite B o C) a causa del rischio di trasmissione dell'infezione attraverso sangue o altri fluidi corporei.</p> <p>19. Precedente trapianto allogenico di midollo osseo o doppio trapianto di sangue del cordone ombelicale (dUCBT).</p> <p>20. Trasfusioni di sangue intero negli ultimi 120 giorni prima dell'ingresso nello studio (sono ammesse trasfusioni di globuli rossi e piastrine).</p> <p>21. Qualsiasi precedente trattamento con inibitore di PARP, incluso olaparib.</p> <p>22. Coinvolgimento nella pianificazione e / o nella conduzione dello studio.</p> <p>23. Precedente arruolamento nel presente studio.</p>
Obiettivo primario	<p>Identificare fattori prognostici (clinici e biomarcatori molecolari) in una popolazione di pazienti con carcinoma ovarico di alto grado recidivante BRCA wild-type trattate con olaparib come mantenimento dopo risposta a terapia a base di platino come trattamento della recidiva platino sensibile.</p>
Obiettivo secondario	<p>Valutare l'attività, la sicurezza e la tollerabilità di Olaparib in questa popolazione. Descrivere le caratteristiche cliniche e molecolari delle pazienti con PFS > 12 mesi.</p>
Durata dello studio	<p>La durata effettiva della partecipazione di ciascuna paziente varierà in quanto le pazienti possono continuare a ricevere il farmaco in studio fino a quando non viene documentata la progressione della malattia o altri criteri di interruzione.</p>