

**Multicentre
Italian
Trials in
Ovarian cancer** **Mario
Negri
Gynecologic
Oncology**

STUDIO MITO-16 MaNGO-OV2

**STUDIO MULTICENTRICO IN PAZIENTI AFFETTE DA CARCINOMA OVARICO
STADIO III-IV TRATTATE CON CARBOPLATINO-PACLITAXEL E
BEVACIZUMAB IN PRIMA LINEA: VALUTAZIONE DI MARCATORI
PROGNOSTICI CLINICI E MOLECOLARI.
EudraCT number: 2012-003043-29**

SINOSSI

Sponsor non-profit: Istituto Nazionale Tumori di Napoli

Investigatori Principali: Sandro Pignata, Nicoletta Colombo

Coordinatori dello studio: Francesco Perrone, Gennaro Daniele, Roldano Fossati

Statistici: Ciro Gallo, Irene Floriani

Steering Committee: Sandro Pignata, Francesco Perrone, Nicoletta Colombo, Roldano Fossati, Ciro Gallo, Irene Floriani, Domenica Lorusso, Gennaro Daniele

Infermiera di Ricerca: Jane Bryce

Data Manager: Giuliana Canzanella

Centri Coordinatori: Unità Sperimentazioni Cliniche – Istituto Nazionale Tumori, Napoli (MITO); Laboratorio Studi Clinici – Istituto Mario Negri, Milano (MANGO)

**Approvazione Comitato Etico Coordinatore Versione 0: 18/07/2012
Autorizzazione amministrativa: 24/09/2012**

EMENDAMENTI

| Numero | Tipo | Data | Descrizione |
|--------|------|------|-------------|
| | | | |

Obiettivi dello studio

Verificare il ruolo potenziale che taluni fattori, clinici e molecolari, possono avere nell'identificare, nell'ambito di pazienti trattate con bevacizumab associato ad un regime chemioterapico, un sottogruppo a prognosi migliore, sia in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) che di sopravvivenza globale (OS).

Obiettivi secondari dello studio sono:

- descrivere la sicurezza, nella comune pratica clinica, di un trattamento che combini bevacizumab e chemioterapia a base di carboplatino-paclitaxel, per la terapia di prima linea delle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio oppure carcinoma delle tube di Falloppio o per neoplasie a primitività peritoneale;
- valutare il valore prognostico di ipertensione, biomarcatori circolanti e locali, per le pazienti con carcinoma epiteliale avanzato dell'ovaio oppure delle tube di Falloppio o anche neoplasie a primitività peritoneale trattate con carboplatino-paclitaxel bevacizumab;
- descrivere la prevalenza dell'uso delle terapie antidiabetiche orali ed antitrombotiche fra le pazienti arruolate nello studio.

Disegno dello studio

Studio multicentrico a singolo braccio, in aperto, non comparativo, di fase IV.

Criteri di inclusione

- Pazienti di sesso femminile con età ≥ 18 anni.
- Diagnosi istologica di carcinoma epiteliale dell'ovaio oppure delle tube di Falloppio o carcinoma primitivo del peritoneo, inclusi i tumori Mulleriani misti oppure
- Recidiva in stadio precoce di carcinoma epiteliale dell'ovaio o delle tube di Falloppio trattata con sola chirurgia.
- FIGO stadio IIIB & C o IV
- Performance Status 0–2 secondo ECOG.
- Aspettativa di vita di almeno 12 settimane.
- Consenso informato firmato ottenuto prima dell'inizio di qualsiasi procedura studio specifica e del trattamento quale conferma della volontà della paziente di partecipare allo studio e della consapevolezza da parte della paziente di dover rispettare le procedure previste dal protocollo.
- Disponibilità di campioni di tessuto tumorale per analisi molecolari.

Criteri di esclusione

Relativi alla diagnosi oncologica

- Tumori ovarici a basso potenziale di malignità (i.e. tumori borderline)

- Precedente terapia antineoplastica sistemica per cancro dell'ovaio avanzato.
- Storia o evidenza di metastasi cerebrali o di compressione midollare.
- Storia o evidenza di carcinoma endometriale primitivo sincrono a meno che tutti i seguenti criteri per il carcinoma endometriale siano rispettati:
 - stadio \leq Ia
 - invasione miometrale solo superficiale
 - nessuna invasione linfovaskolare
 - assenza di forme scarsamente differenziate (grado 3 oppure carcinoma sieroso papillare o a cellule chiare).
- Altre patologie neoplastiche negli ultimi 5 anni, ad eccezione del carcinoma *in situ* della cervice o del carcinoma cutaneo spinocellulare o basocellulare in stadio iniziale, purché adeguatamente trattati.

Altri relativi al trattamento

- Qualsiasi precedente trattamento radioterapico della pelvi o dell'addome.
- Chirurgia (inclusa biopsia incisionale) nelle 4 settimane precedenti la prima dose di bevacizumab o programmata (*in questo caso la paziente può essere arruolata ma la somministrazione di bevacizumab dovrà essere omessa al primo ciclo*).
- Attuale o recente (nei 10 giorni precedenti la prima dose di farmaco nello studio) uso di dose orale piena o parenterale di agenti anticoagulanti o trombolitici utilizzati a scopo terapeutico (ad eccezione della dose prevista per il mantenimento della pervietà del catetere venoso centrale, nel qual caso il rapporto internazionale di normalizzazione [INR] deve essere mantenuto al di sotto di 1.5). La profilassi postoperatoria con eparina a basso peso molecolare somministrata per via sottocutanea è consentita.
- Attuale o recente trattamento con un altro farmaco in fase di studio (entro 30 giorni dalla prima dose dei farmaci in studio) .

Relativi al laboratorio

- Inadeguata funzione midollare: Neutrofili: $<1.5 \times 10^9/l$, o piastrine $<100 \times 10^9/l$ o emoglobina $<9 \text{ g/dl}$. I pazienti possono essere trasfusi per mantenere i valori di emoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$.
- Parametri di coagulazione inadeguati:
 - Tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT) $>1.5 \times \text{ULN}$ oppure
 - INR >1.5
- Inadeguata funzione epatica, definita come:
 - Bilirubina sierica (totale) $>1.5 \times$ limite superiore del valore normale (ULN) per l'istituzione
 - AST/SGOT o ALT/SGPT $>2.5 \times \text{ULN}$.
- Inadeguata funzione renale, definita come creatinina sierica $>2.0 \text{ mg/dl}$ o $>177 \mu\text{mol/l}$

- Proteinuria >1g nella raccolta delle urine delle 24-ore (da eseguire solo per i pazienti che hanno presentato un valore $\geq 3+$ per proteinuria allo stick sulle urine).

Relativi al paziente

- Gravidanza o allattamento.
- Storia o evidenza di disturbi trombotici o emorragici; inclusi gli incidenti cerebrovascolari (CVA)/ictus o attacco ischemico transitorio (TIA) o emorragia subaracnoidea nei 6 mesi precedenti al primo trattamento previsto dallo studio).
- Ipertensione non controllata (valore sistolico sostenuto >150 mm Hg e/o diastolico >100 mm Hg nonostante la terapia antipertensiva) oppure malattia cardiovascolare clinicamente significativa (i.e. attiva), comprendente:
 - infarto del miocardio o angina instabile nei 6 mesi precedenti lo studio o il primo trattamento previsto dallo studio
 - insufficienza cardiaca congestizia (CHF) di classe II o superiore secondo la classificazione della New York Heart Association (NYHA).
 - aritmia cardiaca grave che ne richieda il trattamento (con l'eccezione della fibrillazione atriale o della tachicardia sopraventricolare parossistica)
 - malattia vascolare periferica di grado ≥ 3 (i.e. sintomatica, che interferisce con le attività quotidiane e che richiede uno specifico trattamento).
- Storia di fistole addominali, perforazione gastrointestinale o ascesso intra-addominale nei 6 mesi precedenti l'inizio del trattamento previsto dello studio.
- Ferite che non si rimarginano, ulcere o fratture ossee. I pazienti con ferite con tessuto di granulazione che guariscono per seconda intenzione con nessuna evidenza di deiscenza fasciale o infezione sono eleggibili ma richiedono controlli trisettimanali della ferita.
- Evidenza di qualsiasi altra condizione medica (quali ad esempio malattie psichiatriche, ulcera peptica, etc), riscontri agli esami strumentali o di laboratorio di qualsiasi elemento che possa interferire col trattamento programmato o che influenzi la compliance del paziente o che lo ponga a rischio alto di sviluppare complicanze legate al trattamento.

Dosi e modalità di somministrazione del trattamento

Il trattamento prevede la somministrazione di bevacizumab e chemioterapia a base di carboplatino e paclitaxel nella seguente modalità:

- Bevacizumab 15mg/kg e.v. giorno 1 ogni 3 settimane (+/- 3 giorni) dal ciclo 1 al ciclo 6, seguito da terapia di mantenimento con il solo bevacizumab fino a progressione di malattia per una durata massima (trattamento combinato+mantenimento) di 15 mesi (22 cicli) o fino a tossicità inaccettabile, laddove questa si verifichi prima.

- Paclitaxel 175 mg/m² giorno 1 ogni 3 settimane (+/- 3 giorni) per 6 cicli o fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile, qualora queste ultime si verificano prima del completamento dei 6 cicli previsti.
- Carboplatino (AUC 5) giorno 1 ogni 3 settimane (+/- 3 giorni) per 6 cicli o fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile, qualora queste ultime si verificano prima del completamento dei 6 cicli previsti.

Criteri di valutazione della tossicità

La tossicità del trattamento e gli eventi avversi saranno codificati secondo i *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) del National Cancer Institute*, versione 4.03 (<http://ctep.info.nih.gov>).

Stadiazione e valutazione della risposta

Prevede: anamnesi, esame clinico e segni vitali, performance status secondo ECOG, test di gravidanza, ECG, ecocardiogramma, emocromo, biochimica, coagulazione, esame delle urine, valutazione strumentale dello stato di malattia (i.e. studio di torace e addome, ad es. con rx-torace, ecografia dell'addome o TC; TC o RMN encefalica solo in caso di sospetto clinico di metastasi cerebrali). La rivalutazione strumentale è prevista, durante la terapia di combinazione, ai cicli 3, 6; successivamente, durante il periodo di mantenimento col solo bevacizumab, ogni 3 cicli. Infine, durante il follow-up successivo al termine della terapia con bevacizumab, gli esami strumentali di rivalutazione saranno ripetuti ogni 3 mesi fino alla comparsa di progressione di malattia. Il dosaggio del CA-125 verrà eseguito con la stessa tempistica prevista per la rivalutazione strumentale. Per le analisi dei biomarcatori molecolari si prevedono prelievi per la raccolta di campioni di sangue e di plasma/siero secondo questa tempistica: basale, 6° ciclo, progressione di malattia, completamento del trattamento con bevacizumab, al basale della seconda linea, alla progressione di malattia comparsa in corso di seconda linea. Infine saranno collezionati i campioni di tessuto tumorale disponibili al basale ed ogni ulteriore campione raccolto in caso di interventi chirurgici successivi, laddove questo sia possibile.

La risposta verrà codificata secondo i criteri RECIST v 1.1.

Procedure di registrazione, randomizzazione e raccolta dei dati

Le procedure di registrazione e raccolta dati saranno centralizzate presso l'Unità Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto Nazionale Tumori di Napoli attraverso un sistema web-based (<http://www.usc-intnapoli.net>).