

A MULTICENTER PHASE III RANDOMIZED STUDY WITH SECOND LINE CHEMOTHERAPY PLUS OR MINUS BEVACIZUMAB IN PATIENTS WITH PLATINUM SENSITIVE EPITHELIAL OVARIAN CANCER RECURRENCE AFTER A BEVACIZUMAB/CHEMOTHERAPY FIRST LINE

MITO-16b
MANGO OV 2b
ENGOT OV 17
Phase 3
Versione n. 0
21/11/2012

MITO-16b - MANGO-OV2b – ENGOT-ov 17 Platinum-Sensitive “Second-Line Protocol”

A MULTICENTER PHASE III RANDOMIZED STUDY WITH SECOND LINE CHEMOTHERAPY PLUS OR MINUS BEVACIZUMAB IN PATIENTS WITH PLATINUM SENSITIVE EPITHELIAL OVARIAN CANCER RECURRENCE AFTER A BEVACIZUMAB/CHEMOTHERAPY FIRST LINE

EudraCT number: 2012-004362-17

Sponsor non-profit: National Cancer Institute, Naples, Italy

Principal Investigators: Sandro Pignata, Nicoletta Colombo

Study Coordinators: Francesco Perrone, Gennaro Daniele, Roldano Fossati

Statistician: Ciro Gallo, Irene Floriani

Steering Committee: Sandro Pignata, Francesco Perrone, Nicoletta Colombo, Roldano Fossati, Ciro Gallo, Irene Floriani, Domenica Lorusso, Gennaro Daniele, Eric Pujade-Lauraine (GINECO), Aristotelis Bamias (HECOG)

Research Nurse: Jane Bryce

Data Manager: Giuliana Canzanella

Coordinating centres:

Clinical Trials Unit - National Cancer Institute, Naples (MITO)
Clinical Trials Lab – Mario Negri Institute, Milan (MANGO)

Ethics Committee approval Version: 19 Dec 2012
(typographical correction 12 Sep 2013)

Administrative approval Version: 04 Mar 2013

SINOSSI DEL PROTOCOLLO

OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo primario dello studio è quello di valutare se l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia, nel trattamento delle pazienti con tumore ovarico avanzato precedentemente trattate con terapia a base di platino e platino-sensibili, possa prolungare la sopravvivenza libera da progressione (*Progression Free Survival*, PFS), valutata dai singoli investigatori, delle pazienti, rispetto alla sola chemioterapia.

Obiettivi secondari dello studio includono, la sopravvivenza globale (Overall Survival, OS), la PFS valutata centralmente, il tasso di risposte (Response Rate, RR), la sicurezza del trattamento. Inoltre sono previsti obiettivi esploratori quali la valutazione del ruolo prognostico e predittivo di biomarcatori molecolare e fattori clinici. Infine verrà descritta la prevalenza d'uso di farmaci antidiabetici orali e antitrombotici.

DISEGNO DELLO STUDIO

Studio randomizzato (1:1) di fase 3, prospettico, in aperto, multicentrico, internazionale in cui pazienti con tumore ovarico platino sensibile precedentemente trattate con bevacizumab sono randomizzate a ricevere chemioterapia per sei cicli o la stessa chemioterapia combinata al bevacizumab per 6 cicli seguito da mantenimento con bevacizumab fino a progressione.

NUMERO DI PAZIENTI

Saranno arruolate nello studio circa 400 pazienti.

CRITERI D'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.
- Ricaduta o progressione di malattia almeno 6 mesi dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia contenente platino e bevacizumab
- 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 D'ESCLUSIONE

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

- 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 g/dl. I pazienti possono essere trasfusi per mantenere i valori di emoglobina ≥ 9 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 mg/dl o >177 $\mu\text{mol/l}$
- Proteinuria $>1\text{g}$ nella raccolta delle urine delle 24-ore (da eseguire solo fra i pazienti che hanno presentato un valore $\geq 1+$ 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 dipende a seconda del braccio in cui la paziente viene randomizzata

Nel **braccio A** le pazienti riceveranno 6 cicli di chemioterapia a scelta tra le seguenti combinazioni:

- PLD-C: Doxorubicina liposomiale pegilata 30 mg/m² + Carboplatino AUC 5 d1 q 28;
- GEM-C: Gemcitabine 1000 mg/m² d1, 8 + Carboplatin AUC 4 on d1 q 21;
- PAC-C: Paclitaxel 175 mg/m² d1 + Carboplatino AUC 5 d1 q 21

Il trattamento delle pazienti randomizzate nel **braccio B** prevede le opzioni seguenti:

- PLD-C: Doxorubicina liposomiale pegilata 30 mg/m² + Carboplatino AUC 5 d1 q 28; **+ Bevacizumab 10 mg/kg d1, d15 q 28**
- GEM-C: Gemcitabina 1000 mg/m² d1, 8 + Carboplatino AUC 4 d1 + **Bevacizumab 15 mg/kg d1 q 21;**
- PAC-C: Paclitaxel 175 mg/m² d1 + Carboplatino AUC 5 d1 + **Bevacizumab 15 mg/kg d1 q 21**

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.

ANALISI STATISTICA

Tutte le pazienti randomizzate saranno analizzate in base al braccio di trattamento assegnato indipendentemente dall'aver ricevuto o meno il trattamento ne dalla sua quantità (intention-to-treat). Tutte le pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di trattamento verranno incluse nell'analisi di sicurezza e tossicità.

L'endpoint primario dello studio è la PFS definita dall'investigatore. La PFS è definita come il tempo intercorrente dalla randomizzazione alla progressione (definita dall'investigatore) o al decesso della paziente qualunque delle due si verifichi prima.

Endpoint secondari sono la sopravvivenza globale misurata dalla randomizzazione al decesso della paziente, la PFS definita alla revisione centrale delle immagini il tasso di risposte obiettive, la sicurezza e l'identificazione di marcatori prognostici e predittivi.

Le curve di PFS e OS saranno stimate con il metodo di Kaplan-Meier. I gruppi di trattamento saranno confrontati con il test del log-rank non stratificato. Un'analisi multivariata secondo il modello di Cox sarà prodotta. Le variabili in considerazione per quest'ultima saranno: l'età, il centro, il tempo alla progressione/ricaduta dopo la prima linea, il performance status al basale, il tipo di chemioterapia ricevuta e il residuo dopo il trattamento chirurgico iniziale.

Randomizzazione

La randomizzazione sarà centralizzata presso l'Unità Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto Nazionale Tumori di Napoli. Il processo computerizzato sarà gestito con una procedura di minimizzazione le cui variabili sono: il centro, il tempo alla progressione/ricaduta dopo la prima linea, performance status al basale, il tipo di chemioterapia ricevuta.

Calcolo della numerosità campionaria

- Endpoint primario: PFS
- Errore alfa. 0.05
- Potenza dello studio 90%
- PFS mediana attesa nel braccio di controllo (A): 8 mesi
- PFS auspicata nel braccio sperimentale (B): 11.94 mesi
- Hazard ratio auspicato: 0.67
- Numero di eventi richiesti per l'analisi finale: 265
- Numerosità del campione: 400 pazienti