

ENGOT-ov50 / INNOVATE-3- SINOSI DEL PROTOCOLLO

Titolo	ENGOT-ov50 / INNOVATE-3: Studio pivotal, randomizzato, in aperto sui campi elettrici per il trattamento del tumore (TTFields, 200 kHz) in concomitanza con paclitaxel somministrato con frequenza settimanale, per il trattamento del cancro dell'ovaio resistente al platino (PROC)
Coordinamento e responsabile dello studio	Giovanni Scambia Fondazione Policlinico Agostino Gemelli IRCCS di Roma
Sponsor	Novocure Ltd., Topaz Building, MATAM center, Haifa 31905, Israele
Tipologia dello studio	Pivotal
Popolazione oggetto dello studio	Carcinoma dell'ovaio/del peritoneo o della tuba di Falloppio primario, massimo due linee di terapia sistemica precedenti dopo la diagnosi di resistenza al platino, stato ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-1
Razionale dello studio	<p>Il carcinoma ovarico è la seconda neoplasia ginecologica più comune e la causa più comune di morte per cancro ginecologico negli Stati Uniti. La maggior parte dei pazienti viene diagnosticata ad un livello avanzato, fase non resecabile e ricevere terapia palliativa. PROC, sviluppato alla fine in quasi tutti i pazienti, rimane una condizione con prognosi sfavorevole e scarso progresso nel prolungare la sopravvivenza rispetto all'ultimo decennio.</p> <p>È stato dimostrato che i TTField riducono la capacità proliferativa di tumori multipli in modelli preclinici, principalmente inibendo il normale processo di polimerizzazione del fuso mitotico a metafase. I TTField hanno aumentato la sopravvivenza quando aggiunti alla temozolomide in una fase 3 in una nuova diagnosi glioblastoma. Ha anche dimostrato di avere un profilo di sicurezza lieve con efficacia preliminare promettente nel pilot studi in NSCLC, mesotelioma e carcinoma pancreatico. TTFields è una terapia anti-mitotica loco-regionale, che può essere applicato alle regioni addominali e pelviche. Le simulazioni che hanno dimostrato</p>

livelli terapeutici di TTFIELD potrebbero essere erogati in siti comuni di malattia nel carcinoma ovarico, incluso ascite maligna.

L'efficacia di TTFIELD nel carcinoma ovarico è stata dimostrata usando modelli in vitro e in vivo. L'aggiunta dei taxani verso TTFIELDS è sinergico in modelli ovarici preclinici, potenzialmente derivanti dal fuso mitotico ed è un obiettivo comune per entrambi i trattamenti. Nello studio clinico pilota INNOVATE, TTFIELDS a 200 kHz per l'addome e il bacino sono stati usati in combinazione con paclitaxel settimanale per il trattamento di 31 Pazienti PROC, che avevano una buona conformità su TTFIELD e risultati promettenti sulla PFS. L'unico aspetto legato a TTFIELD come evento avverso era la dermatite sotto le matrici del trasduttore nella maggior parte dei pazienti, che era CTCAE grado 1-2 nella stragrande maggioranza dei casi.

Nel loro insieme, esiste una forte logica per testare i campi TT a 200 kHz sull'addome e sul bacino in combinazione con paclitaxel settimanale come trattamento potenzialmente sicuro ed efficace in PROC.

<p>Disegno dello studio</p>	<pre> graph TD A[PROC con massimo due linee di terapia sistemica precedenti dopo la diagnosi di resistenza al platino] --> B[Screening/basale] B -- "≤28 giorni dalla firma dell'ICF" --> C[Randomizzazione 1:1] C -- "≤7 giorni" --> D[TTFields (200 kHz) ≥ 18 h/die + paclitaxel una volta alla settimana] C -- "≤7 giorni" --> E[Paclitaxel una volta alla settimana] D --> F[Follow-up + TAC/RM ogni 8 set.] E --> G[Follow-up + TAC/RM ogni 8 set.] F -.-> H[Visita di follow-up post progressione] G -.-> I[Visita di follow-up post progressione] H --> J[Follow-up della sopravvivenza ogni 4 set.] I --> K[Follow-up della sopravvivenza ogni 4 set.] </pre> <p>TTFields fino alla progressione nell'addome/pelvi</p> <p>Paclitaxel una volta alla settimana alla dose iniziale di 80 mg/m² per 8 settimane e ai giorni 1, 8, 15 per i cicli successive di 28 giorni</p>
<p>Centri implicati nello studio</p>	<p>110 a livelli internazionale compresi 5 del gruppo MITO</p>
<p>Criteri di inclusione</p>	<p>Per essere considerate idonee a partecipare allo studio, le pazienti devono soddisfare i seguenti criteri di inclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Età pari o superiore a 18 anni 2. Positività all'esame istologico dell'epitelio di carcinoma dell'ovaio/del peritoneo o della tuba di Falloppio primario al momento della diagnosi 3. Aspettativa di vita ≥ 12 settimane 4. Massimo due linee di terapia sistemica precedenti dopo la diagnosi di resistenza al platino <ol style="list-style-type: none"> a. Resistenza al platino definita come progressione del tumore in base ai criteri RECIST V1.1 entro 6 mesi dalla somministrazione di un agente a base di platino ma almeno un mese dopo il termine di tale terapiab. La "linea di terapia sistemica" include:

	<p>(i) Ogni terapia mirata</p> <p>(ii) Ogni passaggio a una nuova classe di terapia sistemica a seguito di tossicità (indipendentemente dallo stato all'esame radiologico)</p> <p>b. La "linea di terapia sistemica" NON include:</p> <p>(i) La terapia di mantenimento (iniziata prima della malattia progressiva, definita in base ai criteri RECIST V1.1)</p> <p>(ii) La terapia sostituita con un altro agente della stessa classe (ovvero, per tossicità)</p> <p>5. Un massimo di 5 linee di terapia sistemica precedenti</p> <p>6. Disponibilità ad assumere il paclitaxel una volta alla settimana e capacità di far funzionare il sistema NovoTTF-100L(O)</p> <p>7. Stato ECOG 0-1</p> <p>8. Sono ammesse precedenti sperimentazioni cliniche</p> <p>9. Malattia valutabile (misurabile o non misurabile) nella regione addominale/pelvica in base ai criteri RECIST V1.1</p> <p>10. Modulo di consenso informato per il protocollo dello studio firmato</p>
<p>Criteri di esclusione</p>	<p>Saranno esclusi dallo studio tutti i soggetti che soddisfano uno dei seguenti criteri di esclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Malattia primaria refrattaria al platino (progressione in base ai criteri RECIST V1.1 durante o entro 1 mese dopo la prima linea di terapia) 2. Precedente progressione della malattia durante l'assunzione del paclitaxel una volta alla settimana per malattia recidivante 3. Metastasi cerebrali o diffusione leptomeningea del tumore 4. Livello dell'albumina < 25 grammi/litro 5. Neuropatia periferica di grado 3 o superiore secondo il CTCAE V5.0 6. Dispositivi medicali elettronici impiantabili nel tronco 7. Allergie note agli idrogel o agli adesivi medicali 8. Reazione di ipersensibilità immediata o ritardata o idiosincrasia note al paclitaxel o a farmaci analoghi o correlati al paclitaxel

	<p>9. Precedenti tumori maligni trattati primariamente o per recidiva nei 2 anni precedenti all'inclusione in questo studio, ad eccezione del carcinoma della cute non melanomatoso completamente escisso o del carcinoma in situ della cute o della cervice uterina trattato con successo</p> <p>10. Comorbidità gravi:</p> <p>a. Disfunzione ematologica, epatica e renale clinicamente significativa (secondo il parere dello sperimentatore), definita come segue: conta dei neutrofili $< 1,5 \times 10^9/L$ e conta delle piastrine $< 100 \times 10^9/L$; bilirubina $> 1,5 \times ULN$ (limite superiore della norma); AST e/o ALT $> 2,5 \times ULN$ e creatinina sierica $> 1,5 \times ULN$.</p> <p>b. Pregressa malattia cardiovascolare significativa, eccetto in caso di malattia ben cardiopatia ischemica significativa; ipertensione scarsamente controllata; insufficienza cardiaca congestizia di classe II secondo la New York Heart Association (NYHA) (lieve limitazione dell'attività fisica, assenza di sintomi a riposo ma la normale attività fisica causa affaticamento, palpitazione o dispnea).</p> <p>c. Pregressa aritmia sintomatica o che necessita di trattamento. Le pazienti con flutter/fibrillazione atriale controllato farmacologicamente possono partecipare allo studio.</p> <p>d. Pregresso accidente cerebrovascolare (ACV) nei 6 mesi precedenti alla randomizzazione o instabile.</p> <p>e. Infezione attiva o grave patologia medica di base che può compromettere la capacità della paziente di ricevere la terapia del protocollo.</p> <p>f. Incapacità di seguire il protocollo per motivi medici, psicologici, familiari, geografici o altro o i requisiti dello studio o di fornire il consenso.</p> <p>11. Concomitante terapia antitumorale oltre alla somministrazione settimanale di paclitaxel.</p> <p>12. Gravidanza o allattamento (le pazienti in età fertile e i rispettivi partner devono accettare di usare un metodo di contraccezione efficace per tutta la durata dello studio e fino a 3 mesi dopo la fine del trattamento). Tutte le pazienti</p>
--	--

	<p>in età fertile devono eseguire un test di gravidanza, con esito negativo, nelle 72 ore precedenti l'inizio del trattamento. Lo sperimentatore definirà quali sono metodi di contraccezione efficaci.</p> <p>13. Ricovero in un istituto per ordinanza giudiziaria o amministrativa.</p>
Obiettivo primario	Testare la sicurezza e l'efficacia dei TTFields alla frequenza di 200 kHz in combinazione con paclitaxel somministrato una volta alla settimana rispetto al solo paclitaxel settimanale in pazienti con PROC
Obiettivo secondario	<ul style="list-style-type: none"> • Sopravvivenza libera da progressione (PFS) (basata sui criteri RECIST V1.1 e le linee guida del Gynecological Cancer Intergroup (GCIG)) • Tasso di risposta obiettiva (ORR) (basato sui criteri RECIST V1.1 e le linee guida GCIG) • Successiva sopravvivenza libera da progressione (PFS2) • Gravità e frequenza degli eventi avversi (basate sui Criteri Comuni di Terminologia per gli Eventi Avversi (CTCAE V5.0)) • Tempo fino a deterioramento incontrovertibile nella qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) o decesso (TUDD) • Tempo fino al primo e secondo trattamento successivo (TFST e TSST) • Questionario sulla qualità della vita (QoL)
Durata dello studio	48 mesi (30 mesi di reclutamento)