

## 1. SINOSSI

<b>Titolo</b>	<p>Registro italiano di Rucaparib in pratica clinica: una valutazione di efficacia in real-life, tossicità e aderenza in Italia.</p> <p>Italian Registry of Rucaparib in Clinical Practice – An evaluation of real-life effectiveness, safety and adherence in Italy.</p>
<b>Centro coordinatore in Italia</b>	Dr. Giorgio Valabrega, Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS.
<b>Sponsor</b>	Fondazione del Piemonte per l'Oncologia.
<b>Supporto finanziario</b>	Clovis Oncology.
<b>Indicazione</b>	Pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma dell'ovaio (OC), delle tube di Falloppio o primitivo peritoneale che sono candidabili a una terapia di mantenimento in seconda linea con Rucaparib.
<b>Razionale e background</b>	<p>Rucaparib è un inibitore selettivo di Poly-(ADP-ribosio) polimerasi (PARP) 1, 2 and 3. La sua funzione è quella di indurre la morte per apoptosi delle cellule neoplastiche causando una rottura del DNA a doppia elica (double strand breaks -DSBs) che viene riparato da un sistema pronò ad errori, risultando in un aumento dell'instabilità genomica e in definitiva nella morte cellulare. Inoltre, l'intrappolamento di PARP1 a livello del sito di riparazione, causato dall'interruzione del meccanismo di autoparilazione, contribuisce alla citotossicità del farmaco.</p> <p>Rucaparib è approvato e rimborsato come monoterapia di mantenimento in pazienti adulte con una recidiva platino sensibile di tumore epiteliale di alto grado dell'ovaio, delle tube di Falloppio o primitivo peritoneale che sono in risposta (completa o parziale) a una chemioterapia a base di platino.</p> <p>L'efficacia e la sicurezza di Rucaparib è stata dimostrata in diversi studi, tra cui lo studio di fase III randomizzato in doppio cieco ARIEL3 per il setting di mantenimento (Coleman et al., 2017). Lo studio ARIEL3 ha raggiunto il suo primary endpoint, dimostrando un aumento della sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival- PFS) in tutti e tre i sottogruppi studiati: quello delle pazienti con mutazione di BRCA, il sottogruppo con deficit della ricombinazione omologa e tutta la popolazione di pazienti con recidiva platino sensibile in risposta a una terapia a base di platino.</p> <p>I dati sulle tossicità suggeriscono che il trattamento sia stato ben tollerato ma non abbiamo informazioni circa l'aderenza al trattamento o i fattori la</p>

	<p>che la influenzino; inoltre i dati sulla compliance in un setting di real-life in pratica clinica sono scarsi.</p> <p>Per questo motivo, ci proponiamo di eseguire uno studio non-interventistico per raccogliere ed analizzare dati di pratica clinica, con un focus soprattutto sull'aderenza al trattamento e il profilo di tossicità.</p>
<b>Obiettivi</b>	<p>Obiettivi primari:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasso di aderenza;</li> <li>• Identificazione di fattori legati alle pazienti o al trattamento che siano associati a una migliore aderenza;</li> <li>• Analisi del profilo di tossicità</li> <li>• Analisi sulla qualità della vita (quality of life, QOL);</li> </ul> <p>Obiettivi secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutazione della gestione della terapia con Rucaparib, con un focus sulla compliance (includendo riduzioni di dose e prescrizione e somministrazione di terapia di supporto);</li> <li>• Gestione degli eventi avversi;</li> <li>• Efficacia nella pratica clinica;</li> <li>• Tipo di trattamenti prescritti a progressione e miglior risposta ottenuta.</li> </ul>
<b>Endpoint</b>	<p>Endpoint primari: tasso di aderenza (percentuale di pazienti con aderenza &gt;80%, definita tramite il conteggio delle compresse da parte del medico al momento della visita), fattori associati a una miglior aderenza, eventi avversi e qualità della vita.</p> <p>Endpoint secondari: percentuale di pazienti che richiedono una riduzione di dose (1 o 2 dose levels), durata del trattamento, PFS, tempo alla progressione (time to progression, TTP), trattamenti a progressione e risposta a tali trattamenti.</p>
<b>Disegno dello studio</b>	<p>In questo studio non interventistico (NIS) pazienti con recidiva di OC, delle tube di Falloppio o primitivo peritoneale platino sensibile potranno essere incluse se eleggibili ad un trattamento con Rucaparib (a giudizio del clinico, definito indipendentemente e prima della valutazione per inclusione in questo studio).</p> <p>Il trattamento con Rucaparib verrà somministrato secondo le linee guida e l'approvazione AIFA. Durante lo studio NIS i dati verranno raccolti al baseline e ogni tre mesi fino al decesso della paziente o al ritiro del consenso.</p>

<b>Numerosità dei soggetti</b>	150 pazienti adulte in terapia di mantenimento con Rucaparib [BRCA-wild type (negative) e BRCA-mutate (positive)].
<b>Numero di centri</b>	Circa 20 centri in Italia.
<b>Criteri di inclusione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Età superiore o uguale ai 18 anni;</li> <li>• Essere in grado di comprendere le procedure legate allo studio e accettare di partecipare firmando un consenso informato scritto;</li> <li>• Essere eleggibili per una terapia di mantenimento con Rucaparib secondo le indicazioni AIFA [la paziente deve avere una recidiva platino sensibile di tumore epiteliale di alto grado dell'ovaio, delle tube di Falloppio o primitivo peritoneale in risposta (completa o parziale) a una chemioterapia a base di platino].</li> </ul>
<b>Criteri di esclusione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Donne incinte o che stanno allattando;</li> <li>• Donne trattate nel setting di un trial clinico.</li> </ul>
<b>Milestones di progetto</b>	<p>Durata dell'arruolamento: 24 mesi</p> <p>FPI (data): Q4 2020</p> <p>LPI (data): Q3 2022</p> <p>LPLV (data): Q3 2023</p> <p>Pubblicazione e/o altri report: fine 2024 (final study report)</p> <p>È pianificata un'analisi ad interim dopo l'arruolamento di 75 pazienti o dopo 2 anni dall'inizio dell'arruolamento, in base a quale dei due eventi si verifichi prima.</p>