

TITOLO DEL TRIAL:	Exemestane in aggiunta alla terapia standard, nel trattamento di prima linea, in donne con cancro ovarico epiteliale positivo ai recettori del Progesterone e/o degli Estrogeni. Studio clinico, randomizzato, multicentrico di fase III, in doppio cieco, controllato con placebo. Studio EXPERT
ACRONIMO DEL TRIAL:	EXPERT
TIPOLOGIA DI STUDIO CLINICO E FASE:	Studio multicentrico randomizzato di fase III, in doppio cieco, controllato con placebo.
NUMERO EUDRACT:	EudraCT Number: 2018-000693-30 Sponsor's Protocol Code Number: 56UCS2017
OBIETTIVI DELLO STUDIO:	<p>Obiettivo primario: Determinare la superiorità di exemestane vs placebo, in aggiunta al trattamento di prima linea, in termini di sopravvivenza libera da malattia (PFS) in pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio positivo per i recettori degli estrogeni (ER) e/o progesterone (PgR).</p> <p>Obiettivo secondario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - verificare se la percentuale di espressione di ER e PgR è predittiva dell'effetto di exemestane sulla PFS; - verificare se l'aggiunta di exemestane al trattamento standard di prima linea può prolungare la sopravvivenza globale (OS); - valutare il tasso di risposta obiettiva (ORR) dell'aggiunta di exemestane al trattamento standard di prima linea rispetto al trattamento standard di prima linea più placebo; - valutare se l'effetto di exemestane è influenzato dall'indice di proliferazione Ki67; - valutare l'effetto di exemestane sulla qualità della vita (QoL) secondo il Questionario di Qualità di Vita in Menopausa (Menopause Quality of Life questionnaire, MENQOL); - valutare la compliance al trattamento sperimentale; - valutare il profilo di sicurezza del trattamento standard di prima linea più exemestane rispetto al trattamento standard di prima linea più placebo. <p>Obiettivi esploratori Raccogliere e conservare campioni di sangue intero, siero, plasma e tessuto per creare una bio-banca per la valutazione di biomarker circolanti e tissutali con</p>

	<p>potenziale valore prognostico/predittivo, compresi i livelli di espressione dei recettori per gli androgeni (AR) e la definizione di un <i>atlas</i> genomico somatico e trascrittomico con l'obiettivo di mappare le differenti vulnerabilità molecolari in relazione ai diversi istotipi tumorali. I risultati consentiranno di selezionare biomarker per la valutazione del rischio di recidiva o per definire nuovi approcci di trattamento.</p> <p>Questi endpoint verranno considerati in una seconda fase dello studio, se saranno disponibili fondi aggiuntivi per svolgere le analisi.</p>
<p>DISEGNO DELLO STUDIO:</p>	<p>Si tratta di un trial italiano, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di fase III per valutare l'efficacia di exemestane vs placebo in aggiunta al trattamento standard di prima linea in pazienti con carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado o endometrioidico, con positività immunoistochimica ($\geq 10\%$) per i recettori ER o PgR, stadio FIGO IIB - IV e con malattia misurabile o valutabile o conferma istologica di carcinoma ovarico anche in assenza di lesioni post-operatorie valutabili.</p> <p>Le pazienti eleggibili saranno randomizzate secondo un rapporto di 1:1 a ricevere 6 cicli di trattamento standard (paclitaxel 175 mg/m², g1q21 + carboplatino AUC 5, g1q21) e bevacizumab per 22 cicli (se indicato) più exemestane (braccio sperimentale) o chemioterapia standard e bevacizumab per 22 cicli (se indicato) più placebo (braccio di controllo). Il trattamento chemioterapico con paclitaxel potrà essere anche a schedula settimanale a 80 mg/sqm.</p> <p>La somministrazione di bevacizumab è a discrezione del medico. Le pazienti che non risultano adatte al trattamento con la doppietta chemioterapica per diverse ragioni, tra cui età ≥ 70 anni, fragilità o altro riceveranno solo chemioterapia con carboplatino e exemestane/placebo.</p> <p>Verrà applicata una procedura di randomizzazione utilizzando i seguenti criteri di stratificazione: malattia residua (non disponibile [solo per le pazienti in neoadiuvante] vs nessuna malattia</p>

	<p>residua vs malattia residua) e stadio (IIB/III vs IV).</p> <p>I pazienti e i ricercatori saranno in cieco rispetto al braccio di trattamento sperimentale assegnato. Exemestane/placebo verranno forniti a titolo gratuito, prodotti ed etichettati come trattamento sperimentale. Exemestane/placebo verrà assunto dalle pazienti come singola compressa orale da 25 mg/die per 20 mesi o fino a progressione, tossicità inaccettabile o decisione del medico/paziente.</p> <p>Le valutazioni radiologiche e il dosaggio di CA125, saranno eseguite al basale e ogni 4 mesi dalla randomizzazione, fino alla fine dello studio o progressione.</p> <p>La progressione verrà stabilita radiologicamente, a meno che le condizioni cliniche della paziente non lo consentino.</p> <p>Verranno effettuate valutazioni sulla <i>safety</i> ad ogni ciclo di chemioterapia standard, successivamente ad ogni visita di studio, fino a 30 giorni dopo l'ultima somministrazione del farmaco sperimentale.</p> <p>Per valutare la compliance al trattamento, ad ogni visita gli investigatori forniranno alle pazienti un diario di 4 mesi per registrare l'assunzione delle compresse. Verrà chiesto alle pazienti di restituire il diario insieme ai blister pieni e vuoti alla visita successiva.</p> <p>La qualità della vita verrà valutata con un questionario specifico per la menopausa, somministrato alle pazienti al baseline (T0), a 12 mesi (T1) e a progressione (T2).</p> <p>Per le pazienti che avranno firmato il consenso specifico verranno raccolti campioni di tessuto e sangue. I campioni tissutali verranno raccolti al momento della chirurgia mentre, in caso di terapia neoadiuvante, il campione di tessuto verrà raccolto prima dell'inizio del trattamento (dalla biopsia diagnostica) e al momento della chirurgia.</p> <p>I campioni ematici verranno raccolti al baseline (T0), a 12 mesi (T1) e a progressione (T2).</p>
# STIMATO DI PAZIENTI:	In questo studio verranno arruolati un totale di 468 soggetti (234 per braccio).
CRITERI DI INCLUSIONE:	<ul style="list-style-type: none"> • Età ≥18 anni; • Conferma citologica o istologica di carcinoma epiteliale ovarico sieroso di alto grado o

	<p>endometrioidi;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stadio IIB-IV secondo classificazione FIGO • Le pazienti devono aver completato il debulking chirurgico, oppure devono essere candidate a chemioterapia neoadiuvante. <ul style="list-style-type: none"> a. Per le pazienti arruolate dopo il debulking chirurgico, devono verificarsi le seguenti condizioni: randomizzazione effettuata entro massimo 12 e non prima di 4 settimane dalla chirurgia. b. Per le pazienti candidate a terapia neoadiuvante, devono verificarsi le seguenti condizioni: stadio IIB-IV documentato via imaging o mediante una biopsia tissutale (non ago aspirato). • Positività immunoistochimica ($\geq 10\%$) per i recettori del progesterone e/o degli estrogeni, compresa la determinazione su striscio citologico del fluido ascitico se la chirurgia viene rimandata. • Malattia misurabile o valutabile confermata mediante immagini radiologiche o con conferma istologica di carcinoma ovarico, in assenza di lesioni misurabili o valutabili post-operatorie. • Eastern Cooperative Oncology Group - performance status (ECOG-PS) 0-2. • Consenso informato scritto ottenuto prima delle procedure studio-specifiche.
<p>CRITERI DI ESCLUSIONE:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Precedente terapia sistemica per il carcinoma ovarico. • Altra neoplasia negli ultimi 5 anni, eccetto carcinoma in situ della cervice o carcinoma cutaneo squamocellulare adeguatamente trattati, o carcinoma basocellulare della pelle adeguatamente controllato. • Inadeguata funzionalità midollare, epatica o renale, valutata entro 7 giorni prima della randomizzazione. • Trattamento con contraccettivi ormonali durante i precedenti 3 mesi dalla diagnosi. • Patologie concomitanti che controindichino la somministrazione di chemioterapia o terapia endocrina.

	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti in gravidanza e allattamento. • Incapacità o mancanza di volontà di deglutire le compresse.
DURATA DELLO STUDIO:	<p>Durata dell'intero trial: 36 mesi (incluso il report finale)</p> <p>Periodi di arruolamento: 12 mesi</p> <p>Periodo di trattamento: fino a progressione di malattia</p> <p>Periodo di follow-up: approssimativamente 20 mesi</p>
TRATTAMENTO DI STUDIO:	<p>Il farmaco sperimentale utilizzato nel corso del trial è exemestane 25 mg in compresse orali. Al fine di evitare qualsiasi <i>bias</i>, lo studio è pianificato in doppio cieco.</p> <p>Le pazienti che soddisferanno i criteri di eleggibilità verranno randomizzate, in rapporto 1:1, a ricevere o chemioterapia standard più exemestane (braccio sperimentale) o chemioterapia standard più placebo (braccio di controllo).</p> <p>La chemioterapia standard consisterà in paclitaxel 175mg/m² + carboplatino AUC 5, al giorno 1ogni 21 giorni ± bevacizumab 15mg/kg, al giorno 1 ogni 21 giorni. Paclitaxel verrà somministrato come infusione endovenosa in 3 ore e carboplatino come infusione endovenosa in 30-60 minuti, entrambi per 6 cicli di trattamento o fino a progressione o tossicità inaccettabile o decisione del medico/paziente. Bevacizumab verrà somministrato in infusione endovenosa in 30-60 minuti per un massimo di 22 cicli, o fino a progressione o tossicità inaccettabile o decisione del medico/paziente. Il trattamento chemioterapico con paclitaxel potrà essere anche a schedula settimanale a 80 mg/sqm.</p> <p>La somministrazione di bevacizumab, se in indicazione per stadio IIIB-IV, è a discrezione del medico, date le carenti prove di un beneficio in termini di sopravvivenza. Le pazienti che non risultano adatte al trattamento con la doppietta chemioterapica per diverse ragioni, tra cui età ≥ 70 anni, fragilità o altro riceveranno solo chemioterapia con carboplatino. Nel caso in cui il carboplatino non sia raccomandato, può essere utilizzato cisplatino. La chemioterapia standard può anche iniziare come terapia neoadiuvante, ma solo se è disponibile una biopsia per valutare lo stato dei</p>

	<p>recettori ER/PgR prima dell'inizio del trattamento. I pazienti e i ricercatori saranno in cieco rispetto al braccio di trattamento sperimentale assegnato. Exemestane/placebo verranno forniti a titolo gratuito, prodotti ed etichettati come trattamento sperimentale. Il trattamento sperimentale dovrà iniziare entro 7 giorni dalla randomizzazione così come il trattamento chemioterapico standard. Exemestane/placebo verrà assunto come singola compressa orale da 25 mg/die per 20 mesi o fino a progressione, tossicità inaccettabile o decisione del medico/paziente. I pazienti verranno istruiti a prendere la compressa al mattino dopo la colazione. Ad ogni visita, i pazienti riceveranno un kit di farmaco/placebo per 4 mesi.</p>
<p>DIMENSIONI DEL CAMPIONE/CONSIDERAZIONI STATISTICHE:</p>	<p>Considerando come clinicamente significativa una riduzione relativa del rischio di progressione o morte del 30% (HR=0.70), per rilevare tale differenza con l'80% di potenza e un errore del 5%, sarà necessario osservare complessivamente 247 eventi (progressione o morte).</p> <p>Basandosi su un ORR del 40% osservato in pazienti con carcinoma ovarico epiteliale pretrattate in trial di fase II e un HR di 0.5 sulla PFS in pazienti con carcinoma della mammella ER+ trattate con tamoxifene, pensiamo che un'ipotesi di HR=0.70 in questo setting sia biologicamente e clinicamente plausibile.</p> <p>In accordo con i risultati di ICON-7, considerando una prevalenza del 50-60% di pazienti che riceveranno bevacizumab e basandosi su un case-mix di pazienti arruolati, la mediana di PFS nel braccio di controllo varierà da 18 a 20 mesi. Basandosi su queste considerazioni e su un periodo di arruolamento di 12 mesi e un minimo di follow-up di 20 mesi, il numero totale di pazienti da arruolare varierà da 438 a 468.</p>