

LEPRE Trial

Letrozole for Estrogen/Progestosterone Receptor positive low-grade serous Epithelial ovarian cancer. A randomized phase III trial.

SINOSI

Versione 1.0 del 24/09/2020

NUMERO EudraCT: 2020-003066-39

PROMOTORE: Ente Ospedaliero Ospedali Galliera
Mura delle Cappuccine, 14
16128, Genoa - Italy

INVESTIGATORE PRINCIPALE: Andrea De Censi

SINOSSI DELLO STUDIO

TITOLO DELLO STUDIO	Letrozolo per il trattamento del carcinoma ovarico epiteliale sieroso di basso grado positivo ai recettori degli Estrogeni e/o del Progesterone. Studio clinico, randomizzato di fase III. Studio LEPRE.
ACRONIMO	LEPRE
N° DI PROTOCOLLO DEL PROMOTORE	10UCS2018
TIPO E FASE	Studio multicentrico randomizzato in aperto di fase III.
NUMERO DI PAZIENTI E DI CENTRI	In questo studio saranno arruolate 132 pazienti in un periodo di 24 mesi, da parte di circa 45 centri clinici, con la collaborazione di due gruppi cooperativi italiani di oncologia ginecologica: Mario Negri Gynecology Oncology Group (MaNGO) e MITO.
CONTESTO E BASE RAZIONALE	<p>Il grado istologico è uno dei fattori prognostici più importanti nel cancro ovarico epiteliale (EOC), e ci sono importanti differenze nelle caratteristiche molecolari e cliniche del carcinoma sieroso di basso grado dell'ovaio (LGSCO) rispetto al carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio (HGSCO).</p> <p>Il carcinoma sieroso di basso grado (LGSCO) rappresenta circa il 10% di tutti i carcinomi ovarici sierosi ed è classificato come un tumore raro. Il carcinoma sieroso di alto grado è moderatamente sensibile alla chemioterapia a base di platino/taxano, ma lo stesso non accade per il basso grado, che è considerato più chemioresistente. I recettori per gli estrogeni (ER) e i recettori del progesterone (PgR) hanno il doppio delle probabilità di essere espressi nel carcinoma di basso grado rispetto a HGSCO. I dati osservazionali suggeriscono che l'espressione dei recettori ER e PgR potrebbe anche avere un ruolo predittivo. Sembra ragionevole che l'inibizione della loro attivazione possa essere un target di trattamento in pazienti con LGSCO, considerando le prestazioni relativamente scarse della chemioterapia citotossica nelle donne con tale tumore in stadio avanzato. L'ormonoterapia o la chemioterapia a base di platino sono molto diverse e non sono ancora state confrontate.</p> <p>L'introduzione del letrozolo, un composto non steroideo che inibisce in modo reversibile l'enzima aromatasi abbassando i livelli di estrone plasmatico, estradiolo, estrone solfato e anche i livelli di estrogeno tissutale, ha cambiato lo scenario. Il letrozolo è ben tollerato e inibisce la produzione di estrogeni nel tessuto adiposo nella donna in post-menopausa. Sulla base dei dati di uno studio osservazionale condotto allo MD Anderson, possiamo ipotizzare che la somministrazione del letrozolo come trattamento di prima linea in pazienti con recettori ER o PgR positivi, LGSCO stadio III-IV possa portare ad un forte vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione rispetto alla chemioterapia.</p> <p>Da queste considerazioni il razionale per condurre uno studio randomizzato di fase III che confronta il trattamento ormonale con il letrozolo rispetto alla</p>

	chemioterapia con carboplatino e paclitaxel nella terapia adiuvante di donne con LGSCO, di stadio FIGO III-IV e con recettori ER e/o PGR positivi, dopo un intervento chirurgico primario.
OBIETTIVI DELLO STUDIO	<p>Obiettivo principale</p> <p>Determinare se letrozolo è superiore alla chemioterapia standard in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) in pazienti con carcinoma ovarico epiteliale sieroso di basso grado (LGSCO) avanzato e recettori per estrogeni e/o progesterone positivi.</p> <p>Obiettivi secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutare la risposta del tumore al letrozolo rispetto alla chemioterapia standard in termini di tasso di risposta oggettiva (ORR); • verificare l'effetto predittivo di ER e PgR sulla risposta al letrozolo in termini di PFS e ORR; • valutare la possibile associazione negativa tra l'effetto del letrozolo e l'indice di proliferazione Ki67 in termini di PFS e ORR; • valutare l'impatto del letrozolo rispetto alla chemioterapia standard sulla qualità della vita correlata alla salute delle pazienti, misurata tramite il questionario MENQOL; • valutare l'impatto del letrozolo rispetto alla chemioterapia standard sul dolore muscolo-scheletrico delle pazienti, misurato tramite il questionario BIP-SF; • descrivere la sopravvivenza globale (OS) in base al braccio di randomizzazione. Poiché la maggior parte delle pazienti andrà in progressione ed è consentito il "crossover" di trattamento, non ci aspettiamo una differenza significativa in termini di OS tra i due bracci. Pertanto, l'OS non sarà un endpoint dello studio ma un valido indicatore per testare la strategia generale dell'utilizzo della chemioterapia o della terapia ormonale come trattamento di prima linea; • valutare la sicurezza del letrozolo rispetto alla chemioterapia standard. <p>Obiettivi traslazionali</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caratterizzare il profilo mutazionale e l'espressione genica del tumore mediante la metodologia NGS (sequenziamento di nuova generazione); • valutare il DNA tumorale circolante (ctDNA) come strumento per monitorare la risposta della malattia.
CRITERI DI INCLUSIONE:	<p>I - 1. Età \geq 18 anni.</p> <p>I - 2. Carcinoma sieroso di basso grado dell'ovaio o del peritoneo (carcinoma sieroso micropapillare invasivo o carcinoma sieroso di grado 1 invasivo) di nuova diagnosi, confermata da una revisione patologica centralizzata presso il Centro Coordinatore.</p> <p>I - 3. Positività dei recettori ER e/o PgR (\geq10%) determinata con analisi immunoistochimica e confermata dalla revisione centralizzata presso il Centro Coordinatore.</p>

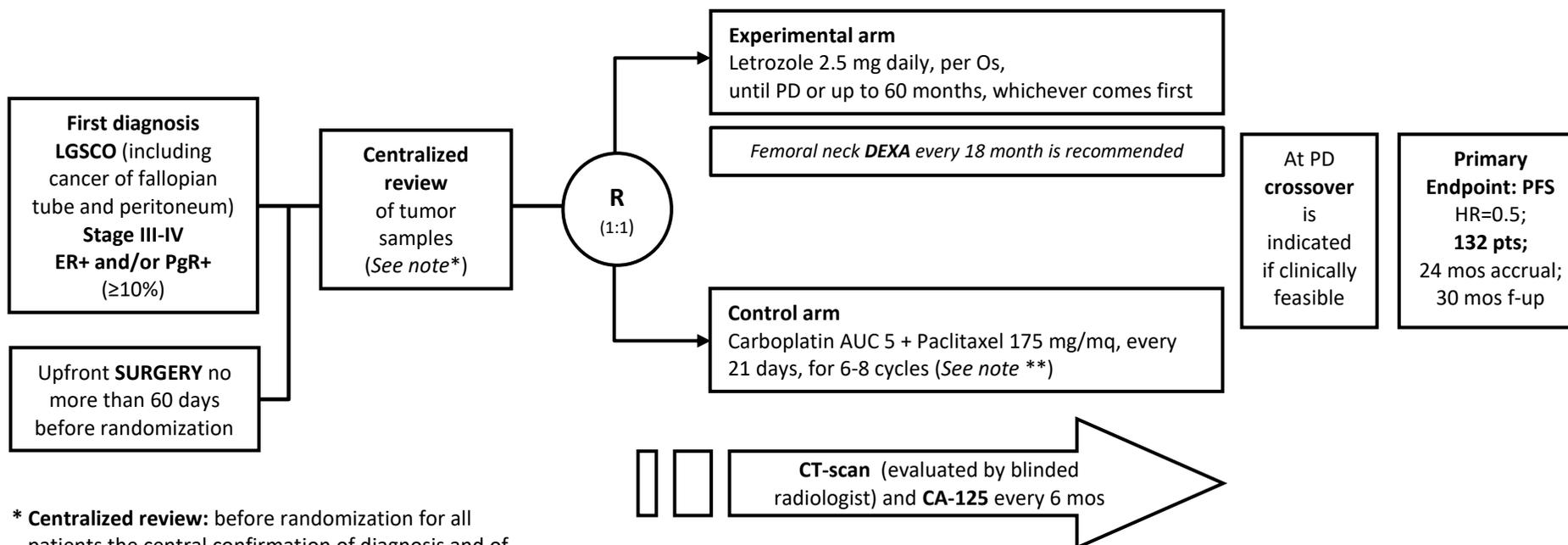
	<p>I - 4. Le pazienti devono aver effettuato un intervento di chirurgia citoriduttiva primaria, con residuo di malattia ottimale o non ottimale.</p> <p>I - 5. Stadio III-IV secondo la classificazione FIGO 2014.</p> <p>I - 6. Stato postmenopausale (Oltre 12 mesi consecutivi senza mestruazioni) o pazienti che hanno effettuato una salpingo-ovariectomia bilaterale.</p> <p>I - 7. La randomizzazione deve avvenire entro 60 giorni dalla chirurgia citoriduttiva primaria.</p> <p>I - 8. Eastern Cooperative Oncology Group - performance status (ECOG-PS) 0-1.</p> <p>I - 9. Pazienti in grado di assumere farmaci orali.</p> <p>I - 10. Pazienti con adeguate funzioni del midollo osseo, epatiche e renali come definito di seguito:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ - Piastrine $\geq 100.000/\text{mm}^3$ - Emoglobina $\geq 10,0 \text{ g/dL}$ - Bilirubina totale $\leq 1,5 \times$ Limite superiore della norma (ULN) - ALT e AST $\leq 3,0 \times$ ULN - Fosfatasi alcalina $\leq 2,5 \times$ ULN - Albumina $\geq 2,8 \text{ g/dL}$ - Creatinina sierica $\leq 1,5 \times$ ULN. <p>I - 11. Consenso informato scritto ottenuto prima di qualsiasi procedura specifica dello studio.</p>
<p>CRITERI DI ESCLUSIONE:</p>	<p>E - 1. Altri tumori maligni negli ultimi 5 anni, ad eccezione del carcinoma cutaneo non melanoma adeguatamente trattato.</p> <p>E - 2. Chemioterapia neoadiuvante o radioterapia per il trattamento di questa malattia.</p> <p>E - 3. Precedente terapia ormonale per il trattamento di questa malattia.</p> <p>E - 4. Ipersensibilità nota al letrozolo o ipersensibilità/intolleranza nota alla terapia con carboplatino-paclitaxel.</p> <p>E - 5. Infezione sistemica attiva o incontrollata.</p> <p>E - 6. Metastasi del sistema nervoso centrale.</p> <p>E - 7. Malattia cardiaca grave, come infarto miocardico o angina instabile entro 6 mesi prima della randomizzazione.</p> <p>E - 8. Insufficienza cardiaca congestizia di classe III o maggiore secondo la classificazione della New York Heart Association (NYHA).</p> <p>E - 9. Neuropatia di grado 2 o superiore.</p> <p>E - 10. Storia di fratture della colonna vertebrale o del femore non adeguatamente trattate.</p> <p>E - 11. Pazienti con osteoporosi nota (T score di $-2,5$ o inferiore) non adeguatamente trattata con bifosfonati o inibitori di RANKL.</p> <p>E - 12. Problemi medici gravi concomitanti o qualsiasi condizione che possa significativamente limitare la piena adesione allo studio.</p>

DISEGNO DELLO STUDIO	<p>Studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di fase III.</p> <p>Sono eleggibili le donne con un carcinoma epiteliale sieroso di basso grado (LGSCO) dell'ovaio o del peritoneo, stadio FIGO III-IV e con ER e/o PgR positivo dopo intervento chirurgico primario.</p> <p>Campioni provenienti dalla chirurgia devono essere ottenuti per tutte le pazienti. Prima della randomizzazione sarà effettuata una conferma centralizzata della diagnosi di LSGCO (tramite test di immunohistochimica per l'espressione della p53 nucleare) e della valutazione della positività recettoriale (ER e/o PgR $\geq 10\%$) e dell'espressione dei recettori degli androgeni (AR) e di Ki67.</p> <p>Le pazienti eleggibili saranno randomizzate con un rapporto 1:1 a:</p> <ul style="list-style-type: none">• Braccio sperimentale: letrozolo 2,5 mg in compresse orali, da assumere una volta al giorno fino alla progressione della malattia (PD), tossicità inaccettabile, decisione del medico o della paziente di ritirarsi, o per un massimo di 60 mesi, a seconda di quale evento avvenga prima.• Braccio di controllo: trattamento chemioterapico con carboplatino (AUC 5) e paclitaxel (175 mg/m²) ogni 21 giorni fino a 6-8 cicli, PD, tossicità inaccettabile o decisione del medico o della paziente di ritirarsi, a seconda di quale evento avvenga prima. <p>Le pazienti randomizzate al braccio di controllo che, a discrezione del medico, sono ritenute non idonee a ricevere il trattamento in combinazione, riceveranno la monoterapia con carboplatino. Schedule di somministrazione settimanale di paclitaxel 80 mg/m² e di carboplatino AUC2 sono consentite. Per le pazienti che hanno mostrato ipersensibilità o altre controindicazioni, il carboplatino potrà essere sostituito con il cisplatino, e il paclitaxel con il docetaxel, ma non sono consentite altre sostituzioni.</p> <p>In entrambi i bracci il trattamento dovrebbe iniziare il più presto possibile, comunque non più tardi di 60 giorni dopo l'intervento chirurgico primario.</p> <p>In entrambi i bracci, alla progressione di malattia il crossover è consentito ma non è obbligatorio.</p> <p>La malattia sarà valutata tramite TAC total body con mezzo di contrasto (se la TAC non è raccomandata - ad esempio a causa di allergia all'agente di contrasto - è consentita la valutazione con risonanza magnetica) e CA-125, al basale e quindi ogni 6 mesi fino alla PD. La progressione sarà stabilita sulla base della valutazione in accordo ai criteri RECIST (versione 1.1) effettuata da un radiologo "in cieco" rispetto al braccio di randomizzazione, o come progressione clinica se una valutazione radiologica non sarà fattibile a causa delle condizioni cliniche della paziente. Per entrambi i bracci di studio, le visite devono essere pianificate ogni tre mesi nei primi due anni, e poi ogni sei mesi, fino a PD.</p> <p>Le visite di studio comprenderanno esame clinico generale, registrazione dei segni vitali, eventi avversi, "performance status". Inoltre, le pazienti arruolate nel braccio di controllo eseguiranno valutazioni di sicurezza (esame clinico, esami ematologici e chimico-sierologici) ad ogni ciclo di trattamento. Per il braccio di controllo, la visita di fine trattamento (EoT) verrà eseguita 30 giorni dopo l'ultima</p>
-----------------------------	--

	<p>somministrazione del trattamento di studio (Se questa visita è vicina a quella di studio a 6 mesi, le due visite possono essere eseguite lo stesso giorno). Per il braccio sperimentale, la visita EoT verrà eseguita 30 giorni dopo l'ultima somministrazione di letrozolo.</p> <p>La densitometria ossea (DEXA) del collo del femore è raccomandata come valutazione di screening per tutte le pazienti potenzialmente eleggibili, e quindi ogni 18 mesi solamente per le pazienti assegnate al braccio sperimentale.</p> <p>I questionari MENQOL e BPI-SF verranno utilizzati per valutare la qualità della vita e il dolore muscoloscheletrico al basale, dopo 3 mesi di trattamento o alla fine del trattamento, a seconda di quale avverrà prima, e alla progressione di malattia.</p> <p>I campioni di sangue per gli obiettivi traslazionali saranno raccolti ai seguenti momenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T0 = al basale; • T1 = 3 mesi dopo la randomizzazione (+/-10 giorni) o alla fine del trattamento, a seconda di quale avverrà prima; • T2 = alla progressione di malattia. <p>La biobanca, sia per tessuti sia per il sangue, sarà centralizzata presso gli Ospedali Galliera. I campioni di sangue saranno conservati in frigoriferi dedicati a -80° C dotati di sistema di rilevamento della temperatura.</p>
DURATA DELLO STUDIO	<p>Arruolamento: 24 mesi. Follow up: 30 mesi. In caso di beneficio clinico il trattamento sperimentale può essere somministrato oltre i 30 mesi, fino a un massimo di 60 mesi.</p>
CALCOLO DEL CAMPIONE E ANALISI STATISTICA	<p>Secondo i risultati dello studio Gershenson DM et al. (J Clin Oncol 2017) ma considerando l'esclusione dal nostro studio delle pazienti con stadio II, la mediana di PFS del braccio di controllo può essere stimata in un intervallo di 22-26 mesi, ed è inoltre ragionevole ipotizzare che l'assunzione di letrozolo possa raddoppiare questa mediana di PFS. Alla luce di queste assunzioni, con una potenza dell'80% e un errore alfa a due code del 5%, sarà necessario osservare 65 eventi (progressioni o decessi) per dimostrare un HR di 0.5. Considerando un reclutamento di 24 mesi e un follow-up minimo di 30 mesi, il numero complessivo di pazienti da analizzare sarà compreso tra 108-120. Considerando un tasso di pazienti perse al follow-up pari al 10%, dovranno essere arruolate in studio 132 pazienti.</p> <p>L'analisi primaria sarà condotta sulla popolazione per intenzione al trattamento (ITT).</p>

Il disegno dello studio è illustrato nella figura alla pagina successiva

Flow chart



* **Centralized review:** before randomization for all patients the central confirmation of diagnosis and of ER/PgR evaluation is required

** **Control arm:** weekly paclitaxel at 80 mg/m² and weekly carboplatin AUC2 are also allowed. Patients not fit for the chemotherapy doublet (e.g. age ≥ 70) can receive carboplatin only. In case of hypersensitivity or other contraindications, carboplatin may be substituted with cisplatin and paclitaxel with docetaxel, but no other substitution is allowed.

Legend

LGSCO: low-grade serous carcinoma of the ovary; **ER:** estrogen receptors; **PgR:** progesterone receptors; **DEXA:** dual-energy x-ray absorptiometry; **PD:** progression of disease; **PFS:** progression-free survival; **R:** randomization; **pts:** patients; **mos:** months; **f-up:** follow-up.