

LEPRE Trial

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

SINOSI

Versione 2.0 del 20/12/2021

NUMERO EudraCT: 2020-003066-39

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

INVESTIGATORE PRINCIPALE: Andrea De Censi

Studio finanziato da Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro

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 40 centri clinici, con la collaborazione di due gruppi cooperativi italiani di ginecologia oncologica: MaNGO (Mario Negri Gynecologic Oncology Group) 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. 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 rationale per condurre uno studio randomizzato di fase III che confronta il trattamento ormonale con il letrozolo rispetto alla chemioterapia con carboplatino e paclitaxel nella terapia adiuvante di donne con</p>

	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 BPI-SF; • valutare la sopravvivenza globale (OS). Poiché la maggior parte delle pazienti recidiverà e poiché un'ampia percentuale di pazienti randomizzati a letrozolo riceverà chemioterapia alla progressione e viceversa, l'OS è un indicatore per valutare la superiorità del letrozolo somministrato per primo, seguito dalla chemioterapia alla progressione, invece di iniziare con la chemioterapia seguita da letrozolo alla progressione; • 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. Ciò deve essere confermato, tramite test di immunistochimica nucleare p53, dalla revisione patologica centralizzata eseguita presso il Centro Coordinatore.</p> <p>I - 3. Positività dei recettori ER e/o PgR (\geq10%) determinata con analisi immunistochimica 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 2018. Per una corretta stadiazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le pazienti devono eseguire una TC del torace, dell'addome e del bacino con mezzo di contrasto entro 28 giorni prima della randomizzazione. Se la TC non è raccomandata (ad es. per allergia al mezzo di contrasto), sono consentite la risonanza magnetica o la PET/TC 18F-FDG. - La valutazione per immagini deve essere accompagnata da un esame anamnestico e fisico entro 14 giorni prima della randomizzazione. <p>I - 6. Stato postmenopausale definito come uno qualsiasi dei seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pazienti che hanno effettuato una salpingo-ovariectomia bilaterale; - Salpingo-ovariectomia monolaterale, amenorrea per 12 o più mesi consecutivi ed età ≥ 60 anni; - età < 60 anni e con livelli di FSH ed estradiolo sierico entro gli intervalli di riferimento del laboratorio per le donne in post-menopausa. <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 (dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) del collo femorale con T score di -2,5 o inferiore) non adeguatamente trattata con bifosfonati o inibitori di RANKL.</p> <p>E - 12. Uso concomitante di induttori del CYP3A4 (ad es. fenitoina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital ed erba di San Giovanni) che possono ridurre l'esposizione al letrozolo. Uso concomitante di farmaci a indice terapeutico ristretto che sono substrati per CYP2C19 (ad es. fenitoina, clopidogel) che possono avere le concentrazioni sieriche sistemiche alterate dal letrozolo.</p> <p>E - 13. Problemi medici gravi concomitanti o qualsiasi condizione che possa significativamente limitare la piena adesione allo studio.</p>
<p>DISEGNO DELLO STUDIO</p>	<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 recettori ER e/o PgR positivi dopo intervento chirurgico primario.</p> <p>Campioni provenienti dalla chirurgia devono essere ottenuti per tutte le pazienti. Prima della randomizzazione, presso gli Ospedali Galliera 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.

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.

In entrambi i bracci il trattamento dovrebbe iniziare il più presto possibile, comunque non più tardi di 60 giorni dopo l'intervento chirurgico primario.

Dopo progressione di malattia, le pazienti randomizzate alla chemioterapia possono ricevere letrozolo e viceversa; in ogni caso le migliori opzioni terapeutiche saranno valutate dal medico responsabile. Il letrozolo sarà fornito gratuitamente dallo sponsor dello studio.

La malattia sarà valutata tramite CA-125 e TAC torace addome inferiore e superiore con mezzo di contrasto allo screening e quindi ogni 6 mesi fino alla PD. Se la TAC non è raccomandata (ad esempio a causa di allergia all'agente di contrasto) è consentita la valutazione con risonanza magnetica o con 18F-FDG PET/CT. La progressione sarà stabilita sulla base della valutazione degli esami radiologici 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. Le visite di studio comprenderanno un 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 somministrazione del trattamento di studio (Se questa visita è vicina a quella in programma 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.

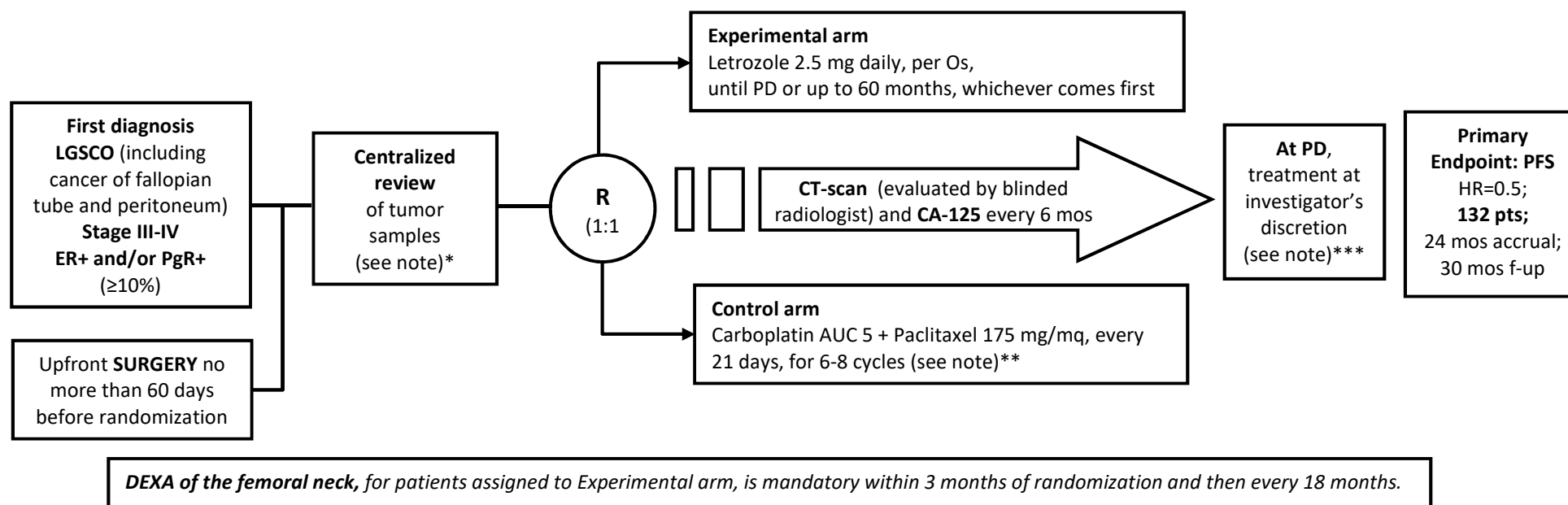
Per le pazienti assegnate a letrozolo, la DEXA del collo del femore è obbligatoria entro 3 mesi dalla randomizzazione, ad eccezione delle pazienti già in trattamento con bifosfonati o inibitori di RANKL e pazienti che hanno già eseguito una DEXA del collo del femore entro 12 mesi prima della randomizzazione con valori non osteoporotici.

Ad ogni modo, tutte le pazienti assegnate al braccio con letrozolo devono essere valutate con DEXA del collo del femore ogni 18 mesi (ad esempio, le pazienti con DEXA due mesi prima della randomizzazione devono essere rivalutate nuovamente 16 mesi dopo la randomizzazione).

	<p>I questionari MENQOL e BPI-SF verranno utilizzati per valutare la qualità della vita e il dolore muscoloscheletrico al basale, alla visita a 3 mesi 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 = 6 mesi dopo la randomizzazione; • T2 = alla progressione di malattia. <p>I campioni di sangue e plasma saranno raccolti presso l'Istituto Mario Negri e conservati in frigoriferi dedicati a -80° C.</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 (HR = 0.5). 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). 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 intention-to-treat (ITT).</p>

Il disegno dello studio è illustrato nella figura alla pagina successiva

Study flow chart



* **Centralized review:** before randomization central diagnosis confirmation and ER/PgR evaluation are 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.

*** **At PD:** patients previously assigned to chemotherapy can receive letrozole (provided for free by Study Sponsor) and vice versa.

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