

SINOSSI

Titolo	Studio multicentrico, in aperto, di fase II volto a testare un nuovo dosaggio personalizzato (“RADAR” – Aggiustamento Razionale della Dose per ridurre le Reazioni Avverse) di niraparib come terapia di mantenimento in pazienti con carcinoma dell’ovaio, delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario ricorrente sensibili al platino
Numero EudraCT	2018-003736-77
Acronimo dello studio	NEWTON (NEW dosing mainTenance therapy Ovarian caNcer)
Sponsor	Mario Negri Gynecology Oncology Group (MANGO) Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS Via Mario Negri, 2 20156 Milano (Italy)
Responsabili dello Sponsor	Elena Biagioli, Roldano Fossati
Finanziatore	GlaxoSmithKline (GSK)
Sperimentatore principale	Prof. Nicoletta Colombo Istituto Europeo di Oncologia - Milano Via Ripamonti 435, Milano
Fase dello studio	II
Introduzione e razionale	<p>Le terapie di mantenimento, dopo un regime terapeutico a base di platino, sono somministrate nel cancro dell’ovaio (OC) allo scopo di migliorare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) di malattia e ritardare la risomministrazione di platino.</p> <p>Negli ultimi anni la classe degli inibitori della poli adenosina difosfato [ADP]-ribosio polimerasi è stata ampiamente studiata nell’OC come terapia di mantenimento, mostrando benefici clinici promettenti specialmente in pazienti con recidiva sensibile al platino.</p> <p>L’attività antitumorale di niraparib, un inibitore altamente selettivo per PARP1/2 è stata inizialmente osservata in uno studio di fase I volto a valutarne la tollerabilità. Tale studio ha identificato in 300 mg la dose giornaliera raccomandata capace di determinare una risposta clinica obiettiva con una bassa frequenza di effetti tossici di grado elevato.</p> <p>Più recentemente, l’efficacia e la sicurezza di niraparib come terapia di mantenimento dopo completamento della chemioterapia a base di platino sono state valutate nello studio ENGOT-OV16/NOVA, uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco in pazienti con cancro ovarico ricorrente platino-sensibili.</p> <p>È stato dimostrato che il trattamento con niraparib prolunga la sopravvivenza libera da progressione indipendentemente dalla mutazione germinale di BRCA1/2 e da eventuali deficit nel processo di ricombinazione omologa (HRD). Sulla base di questi risultati il farmaco è stato quindi approvato dalle agenzie regolatorie Americana ed Europea (FDA e EMA) per le pazienti con carcinoma ovarico in risposta alla chemioterapia a base di platino.</p> <p>Sebbene niraparib si sia dimostrato un trattamento efficace, alla dose approvata di 300 mg sono stati evidenziati eventi di trombocitopenia di grado 3-4, anemia e neutropenia nel 34%, 25% e 20% delle pazienti rispettivamente.</p>

Le anomalie ematologiche si sono sviluppate durante i primi tre cicli (ciascun ciclo aveva una durata di 28 giorni), in particolare la trombocitopenia di grado 3-4 è stata riscontrata in misura maggiore nei primi due cicli. Tali tossicità sono state gestite mediante la sospensione del farmaco e riduzione della dose e non sono sembrate essere di tipo cumulativo suggerendo un margine per ottimizzare il trattamento e migliorare il profilo di sicurezza.

Un'analisi condotta utilizzando i dati raccolti dallo studio ENGOT-OV16/NOVA e quelli iniziali dello studio di fase I ha mostrato che i valori di piastrine al basale hanno un impatto sul loro valore al nadir; una conta piastrinica al basale $<180.000 \mu\text{L}$ è stata associata ad un aumento della frequenza di trombocitopenia di grado ≥ 1 (76%) o di grado ≥ 3 (45%) rispetto alle pazienti con una conta piastrinica basale $\geq 180.000 \mu\text{L}$. Inoltre l'importanza del peso corporeo è stata valutata tramite analisi esplorative dello studio ENGOT-OV16/NOVA. Nello specifico il quartile delle pazienti con peso $<58 \text{ kg}$ è stato confrontato con il quartile con un peso corporeo $\geq 77 \text{ kg}$. Sebbene gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAEs) siano avvenuti nella maggior parte delle pazienti indipendentemente dal loro peso corporeo, i TEAEs di grado ≥ 3 , SAEs, e TEAEs che hanno portato ad una modifica della dose o ad un'interruzione del trattamento si sono verificati, con maggior frequenza, nella coorte con peso $<58 \text{ kg}$ rispetto a quella con peso $\geq 77 \text{ kg}$. Nella coorte di pazienti con peso $<58 \text{ kg}$, circa l'80% delle pazienti ha ricevuto una riduzione della dose rispetto al 59% delle pazienti con un peso $\geq 77 \text{ kg}$. Le sospensioni del trattamento hanno coinvolto il 24% delle pazienti con peso $<58 \text{ kg}$ e il 10% delle pazienti con peso $\geq 77 \text{ kg}$.

L'ipotetica relazione tra peso corporeo e TEAEs è stata maggiormente indagata in un'analisi volta a valutare la correlazione tra trombocitopenia di grado 3 o 4 e peso corporeo. Nei primi 30 giorni di trattamento, un peso corporeo $>77 \text{ kg}$ è stato associato ad una minore incidenza di trombocitopenia di grado 3 o 4 (14%) rispetto al gruppo con un peso corporeo $<58 \text{ kg}$ (43%). Sulla base di questa analisi, il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) approvato per il niraparib è stato revisionato consentendo ai clinici di somministrare una dose iniziale ridotta pari a 200 mg nelle pazienti con un peso inferiore a 58 Kg.

Infine è stato utilizzato un modello ad albero per determinare il miglior cut-off per prevedere con quale probabilità una paziente sviluppi trombocitopenia di grado ≥ 3 nei 30 giorni che seguono l'assunzione di niraparib. I risultati di questo modello mostrano che il sottogruppo di pazienti con un peso corporeo $<77 \text{ kg}$ o con una conta piastrinica al basale $<150.000 \mu\text{L}$ ha una probabilità di sviluppare trombocitopenia di grado 3-4 pari al 35.4% nei primi 30 giorni di trattamento in confronto all'11.5% nel gruppo di pazienti con un peso corporeo $>77 \text{ kg}$ e una conta piastrinica $>150.000 \mu\text{L}$. Inoltre, la dose media giornaliera durante i primi due cicli è stata di 258 mg per le pazienti con un peso corporeo $>77 \text{ kg}$ e conta piastrinica $>150.000 \mu\text{L}$ e solamente di 206 mg per pazienti con peso corporeo $<77 \text{ kg}$ o conta piastrinica $<150.000 \mu\text{L}$. Pertanto, nell'ultimo sottogruppo, la dose somministrata nei primi due cicli è approssimabile a 200 mg, sebbene la dose iniziale prevista fosse di 300 mg.

Sulla base di queste analisi esplorative, è stato sviluppato un nuovo schema di dosaggio denominato RADAR (Aggiustamento Razionale della Dose per ridurre le Reazioni Avverse). Il dosaggio RADAR prevede la somministrazione di 200 mg al giorno per i primi tre cicli di 28 giorni alle pazienti il cui peso sia inferiore a 77 Kg o che abbiano una conta piastrinica al basale inferiore a $150.000 /\mu\text{L}$. In tali pazienti la dose può essere aumentata a 300 mg solo se non si verificano tossicità ematologiche (definite come trombocitopenia di qualsiasi grado, o di grado ≥ 3 per la neutropenia o l'anemia) durante i primi tre cicli di trattamento. Per le pazienti con peso corporeo $\geq 77 \text{ kg}$ e conta piastrinica $\geq 150.000/\mu\text{L}$ la dose iniziale è di 300 mg.

Sebbene l'RCP preveda attualmente la possibilità di somministrare una dose iniziale di niraparib pari a 200 mg alle pazienti con peso corporeo $<58 \text{ kg}$, l'obiettivo del presente studio è quello di valutare se l'adozione della strategia di dosaggio RADAR possa ridurre ulteriormente le tossicità relazionate al trattamento con niraparib, migliorando così il suo

	profilo di sicurezza, ma preservandone l'efficacia.
<p>Obiettivi <i>Primario</i></p> <p><i>Secondario</i></p>	<p>Gli obiettivi primari dello studio sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confrontare il profilo di sicurezza del dosaggio RADAR in termini di frequenza di trombocitopenia di grado ≥ 3 durante i primi tre cicli con la dose approvata di 300 mg. Tale confronto sarà effettuato nelle pazienti con peso corporeo ≥ 58 kg e < 77kg o pazienti con peso corporeo ≥ 77kg e una conta piastrinica al basale $< 150.000 /\mu\text{L}$ (popolazione ristretta) • Valutare il miglioramento del profilo di sicurezza del dosaggio RADAR di niraparib in termini di occorrenza di trombocitopenia di grado ≥ 3 nei primi tre cicli in confronto alla tossicità riscontrata nello studio ENGOT-OV16/NOVA <p>Gli obiettivi secondari dello studio includono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confrontare il profilo di sicurezza del dosaggio RADAR di niraparib in termini di occorrenza di trombocitopenia di grado ≥ 3 nei primi sei cicli con la dose approvata di 300 mg. Tale confronto sarà effettuato nelle pazienti con peso corporeo ≥ 58 kg e < 77kg o pazienti con peso corporeo ≥ 77kg e una conta piastrinica al basale $< 150.000 /\mu\text{L}$ (popolazione ristretta) • Valutare il miglioramento del profilo di sicurezza del dosaggio RADAR di niraparib in termini di occorrenza di trombocitopenia di grado ≥ 3 nei primi sei cicli di trattamento in confronto alla tossicità riscontrata nello studio ENGOT-OV16/NOVA. <p>Ulteriori obiettivi secondari includono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacia <ul style="list-style-type: none"> ○ Confrontare l'efficacia del dosaggio RADAR di niraparib con la dose approvata di 300 mg (popolazione ristretta). ○ Valutare l'efficacia del dosaggio RADAR di niraparib • Sicurezza: <ul style="list-style-type: none"> ○ Confrontare il profilo generale di sicurezza del dosaggio RADAR di niraparib con la dose approvata di 300 mg (popolazione ristretta) ○ Valutare il profilo di sicurezza del dosaggio RADAR di niraparib. • Compliance: valutare l'aderenza delle pazienti ai due regimi di niraparib (quello RADAR e quello approvato di 300 mg) in termini di dose media somministrata nei primi 6 cicli. • Farmacocinetica: valutare la concentrazione minima di niraparib allo stato stazionario attraverso la misurazione del livello minimo di concentrazione prima della somministrazione della dose successiva e del livello massimo di concentrazione (picco) rilevato a due ore dalla somministrazione. Sarà poi valutata la relazione esistente tra la concentrazione minima e massima di niraparib allo stato stazionario e le caratteristiche cliniche della paziente, la dose media somministrata e le tossicità registrate durante il trattamento.
Disegno dello studio	<p>Studio clinico di fase II caratterizzato da una parte randomizzata ed una non randomizzata.</p> <p><u>Parte randomizzata</u>: le pazienti che presentano un peso corporeo basale ≥ 58 e < 77kg, o che hanno un peso corporeo ≥ 77kg e una conta piastrinica al basale $< 150.000 /\mu\text{L}$ (definita popolazione ristretta) saranno randomizzate a ricevere il dosaggio RADAR o la</p>

	<p>dose di 300 mg. Il confronto randomizzato è ristretto a questa specifica popolazione poichè solamente nelle pazienti con queste caratteristiche le dosi iniziali sono differenti tra il regime RADAR (200mg al giorno) e quello approvato nell’RCP (300 mg al giorno). Per il resto delle pazienti, sia la strategia di trattamento RADAR che quella approvata nell’RCP hanno dosi iniziali uguali.</p> <p>La randomizzazione sarà 1:1 e si baserà su una procedura di minimizzazione che terrà conto dei seguenti fattori:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. sensibilità al platino (da 6 a <12 mesi vs ≥12 mesi); ii. l’utilizzo di bevacizumab concomitante alla penultima linea di terapia a base di platino; iii. la migliore risposta (parziale o completa) durante l’ultima linea di trattamento con platino. <p><u>Parte non randomizzata:</u> le pazienti con un peso <58 o ≥77 kg e una conta piastrinica al basale ≥150.000/μL saranno arruolate nello studio e assumeranno il trattamento secondo lo schema RADAR ma non saranno randomizzate.</p> <p>Quindi, tutta la coorte RADAR sarà composta dalle pazienti a cui è stato assegnato il dosaggio RADAR sia mediante randomizzazione o no. Al fine di un ottimale confronto indiretto, e affinché tutta la popolazione RADAR abbia una distribuzione delle pazienti in quartili di peso paragonabili a quelle dello studio NOVA, l’arruolamento prevederà un limite alla numerosità nel gruppo di pazienti che rientrano nel quartile di peso più basso (<58 kg) e in quello con quartile di peso più alto (>77 Kg).</p>
Numero di centri	13 centri: 10 in italia, 3 in Germania
Numero di pazienti	105 in accordo al calcolo della dimensione del campione
Popolazione Target criteri di inclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pazienti con almeno 18 anni di età, donne, di qualsiasi etnia 2. Diagnosi istologica di cancro dell’ovaio, cancro delle tube di Falloppio o cancro peritoneale primario 3. Carcinoma ovarico sieroso di alto grado o endometrioide di alto grado (grado 2 o 3),

	<p>oppure pazienti con mutazione di BRCA (somatica o germinale)</p> <ol style="list-style-type: none">4. Pazienti che hanno ricevuto almeno 2 precedenti linee di terapia a base di platino (non necessariamente consecutive), e che hanno una patologia considerata sensibile al platino dopo aver effettuato la penultima linea di platino (periodo che corrisponde ad un tempo superiore ai 6 mesi tra la penultima linea di platino e la progressione di malattia)5. Pazienti che hanno risposto all'ultima linea di platino (PR o CR)6. Pazienti arruolate entro le 8 settimane dal completamento dell'ultima linea di platino e che sono ancora in risposta a quest'ultima7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 18. Pazienti con midollo osseo, funzione renale ed epatica adeguati, definiti come di seguito:<ol style="list-style-type: none">a. Conta assoluta dei neutrofili $\geq 1.500/\mu\text{L}$b. Piastrine $\geq 100.000/\mu\text{L}$c. Emoglobina $\geq 9 \text{ g/dL}$d. Creatinina sierica $\leq 1,5$ x il valore Massimo del limite superior normale (ULN) o calcolato mediante la creatinina sierica $\geq 30 \text{ mL/min}$ utilizzando l'equazione di Cockcroft-Gaulte. Bilirubina totale $\leq 1,5$ x ULN (≤ 2.0 in pazienti con sindrome di Gilbert nota) o bilirubina diretta ≤ 1 x ULNf. Aspartato aminotransferasi e alanina aminotransferasi $\leq 2,5$ x ULN a meno che non vi sia presenza di metastasi epatiche, nel cui caso il valore deve corrispondere a ≤ 5 x ULN9. Pazienti che ricevono corticosteroidi, purchè le dosi rimangano invariate almeno per le 4 settimane precedenti l'inizio della terapia stabilita nel protocollo10. <u>Pazienti fertili</u> dovranno effettuare il test di gravidanza o delle urine entro 7 giorni dall'inizio del trattamento, il cui risultato dovrà essere negativo. Inoltre dovranno astenersi dall'aver rapporti sessuali a partire dallo screening fino a 180 giorni dopo l'ultima dose del trattamento in studio o munirsi di adeguati metodi contraccettivi durante tutto il periodo dello studio. Tali metodi includono: contraccezione ormonale combinata, contenente estrogeni e progestinici (orale, intravaginale, transdermica), contraccezione ormonale a base di solo progestinico (orale, iniettabile, impiantabile), dispositivo intrauterino (IUD), sistema di rilascio dell'ormone intrauterino (IUS), occlusione tubarica bilaterale, vasectomia del partner. <u>Pazienti non fertili</u> di età ≥ 45 anni che non hanno il ciclo mestruale da più di un anno. Pazienti che sono state <u>amenorroiche</u> per meno di 2 anni senza storia di isterectomia e ooforectomia con valori dell'ormone follicolo stimolante allo screening nel range corrispondente ad una situazione di post-menopausa. Pazienti che hanno subito <u>isterectomia, ooforectomia bilaterale o legatura delle tube</u> (l'avvenuta isterectomia o ooforectomia deve essere confermata mediante risultati medici o mediante ultrasuoni, la legatura delle tube deve essere confermata da risultati medici, altrimenti la paziente deve essere disposta ad utilizzare due metodi contraccettivi adeguati durante lo studio, a partire dalla visita di screening fino a 180 giorni dopo l'ultima dose del trattamento in studio).11. Le pazienti in allattamento che acconsentono a non allattare per tutta la durata dello
--	--

	<p>studio fino ai 180 giorni successivi all'ultima dose del trattamento in studio.</p> <p>12. Capacità di comprendere le procedure dello studio e consenso informato scritto</p> <p>13. Pazienti con valori di pressione nella norma o con ipertensione controllata e adeguatamente trattata (i.e. pressione sistolica \leq 140 mmHg e pressione diastolica \leq 90 mmHg)</p>
<p><i>criteri di esclusione</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pazienti già arruolate in un altro studio di tipo interventistico 2. Presenza di cancro invasivo oltre il cancro ovarico nei 2 anni precedenti l'arruolamento (ad eccezione del carcinoma della pelle basocellulare o a cellule squamose che è stato trattato definitivamente) 3. Pazienti con sintomi di metastasi cerebrali o leptomeningee 4. Pazienti immunocompromesse 5. Pazienti con patologie epatiche 6. Pazienti che hanno già effettuato trattamenti precedenti con PARP inibitori 7. Pazienti che hanno subito un intervento importante nelle 3 settimane precedenti l'inizio della terapia stabilita dal protocollo e che hanno riportato una qualsiasi sequela della chirurgia ancora non risolta 8. Pazienti che hanno ricevuto un farmaco sperimentale nelle 4 settimane precedenti l'inizio della terapia in studio oppure in un intervallo di tempo inferiore alle 5 emivite del farmaco stesso 9. Pazienti che hanno effettuato una radioterapia che ha coinvolto il 20% o più del midollo osseo nelle 2 settimane precedenti l'inizio di niraparib 10. Pazienti che hanno effettuato qualsiasi radioterapia 1 settimana prima dell'inizio di niraparib 11. Pazienti con nota ipersensibilità al niraparib o ai suoi eccipienti. 12. Pazienti che hanno ricevuto una trasfusione (di piastrine o di globuli rossi) nelle 4 settimane prima dell'inizio della terapia prevista dal protocollo. 13. Pazienti che hanno ricevuto fattori stimolanti le colonie (e.g. fattori stimolanti le colonie granulocitarie, fattori stimolanti le colonie granulocitarie-macrofagiche) nelle 4 settimane precedenti l'inizio della terapia prevista dal protocollo. 14. Pazienti che hanno sperimentato anemia, neutropenia o trombocitopenia di grado 3 o 4 con una durata superiore alle 4 settimane durante l'ultima linea di trattamento ricevuto. 15. Pazienti con storia di sindrome mielodisplastica (MDS) o leucemia mieloide acuta (AML) 16. Pazienti affette da una malattia seria non controllata. Esempi sono: patologia sistemica non maligna, un'infezione attiva non controllata, aritmia ventricolare non controllabile, recente infarto del miocardio (nei 90 giorni precedenti l'inizio della terapia prevista dal protocollo), epilessia maggiore incontrollata, compressione instabile del midollo spinale, sindrome della vena cava superiore, o disturbi psichiatrici che non consentono l'ottenimento del consenso informato.

<p>Trattamento</p>	<p>Le pazienti che hanno un peso corporeo ≥ 58 e < 77kg o che hanno una conta piastrinica al basale $< 150.000/\mu\text{L}$ (popolazione ristretta) saranno randomizzate in rapporto 1:1 a ricevere i trattamenti sotto specificati:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Braccio A – dosaggio standard: niraparib somministrato una volta al giorno alla dose di 300 mg per ciclo. Ogni ciclo ha una durata di 28 giorni. 2. Braccio B – dosaggio RADAR: niraparib somministrato alla dose iniziale di 200 mg al giorno in maniera continuativa per i primi tre cicli di 28 giorni. Successivamente, se non dovessero presentarsi tossicità ematologiche (qualsiasi grado per le piastrine, o un grado ≥ 3 per i neutrofili ed emoglobina), la dose potrà essere aumentata a 300 mg al giorno. <p>Le pazienti che hanno un peso corporeo < 58 kg o che hanno un peso corporeo ≥ 77kg e conta piastrinica al basale $\geq 150.000/\mu\text{L}$, saranno arruolate e assegnate in maniera non randomizzata a ricevere il dosaggio RADAR.</p> <p>Il trattamento continuerà fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile, decisione della paziente o del medico ad interrompere il trattamento, o morte della paziente.</p>
<p>Procedure dello studio</p>	<p>Tutte le pazienti saranno sottoposte ai seguenti esami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutazione della patologia: al basale sarà effettuata una tomografia computerizzata o risonanza magnetica, le valutazioni successive saranno effettuate in accordo alla pratica clinica considerando però di effettuare una valutazione del tumore 6 mesi dopo la randomizzazione/arruolamento della paziente per permettere un'analisi dell'endpoint secondario PFS-6. La valutazione del CA-125 non sarà considerata sufficiente per definire la progressione di malattia. • Sicurezza: sarà valutata mediante il monitoraggio degli eventi avversi, test di laboratorio, misurazione dei parametri vitali e conduzione di esami fisici. I test di laboratorio, i parametri vitali e gli esami fisici saranno effettuati il primo e il quindicesimo giorno del primo ciclo (giorno 1, 15) e il primo giorno di ogni ciclo successivo (giorno 1). La pressione sanguigna e la frequenza cardiaca saranno monitorate ogni settimana per i primi due mesi, poi il giorno 1 di ogni ciclo per un anno e successivamente in maniera periodica. L'emocromo sarà valutato una volta alla settimana (giorno 1, 8, 15, 21) per il primo ciclo e per il ciclo in cui verrà eventualmente aumentata la dose di niraparib (ciclo 4). Per tutti gli altri cicli l'emocromo sarà valutato al giorno 1. • Farmacocinetica: i campioni di sangue per le analisi di farmacocinetica saranno raccolti al primo, al secondo, al terzo e al ciclo in cui sarà effettuato il possibile aumento di dose di niraparib (ciclo 4). I campioni saranno raccolti il giorno 1 prima della somministrazione della dose giornaliera e 2 ore dopo l'assunzione del farmaco. In più, solamente al ciclo 1 e 4 sarà raccolto un secondo campione al quindicesimo giorno (giorno 15), prima della somministrazione della dose giornaliera. Ulteriori campioni per le analisi di farmacocinetica saranno raccolti il primo giorno di ogni ciclo in cui la dose di niraparib sarà ridotta e il primo giorno (giorno 1) del ciclo successivo alla riduzione.
<p>Endpoint Primario</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sicurezza - Percentuale di pazienti che sperimentano trombocitopenia di grado ≥ 3 durante i primi tre cicli di terapia.

<p><i>Secondari</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Percentuale di pazienti che sperimentano un grado di trombocitopenia ≥ 3 durante i primi 6 cicli di terapia - Massimo grado di tossicità registrata per ciascuna paziente, per ciascuna tossicità, in accordo con NCI-CTCAE v. 4.03 - Pazienti che sperimentano tossicità di grado 3-4 per ciascuna tossicità - Tipo, frequenza e natura dei SAE - Pazienti che sperimentano almeno un SAE - Pazienti che sperimentano almeno una SADR - Pazienti che sperimentano almeno una SUSAR <p>• Efficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS-6: percentuale di PFS a 6 mesi, definita come la quota di pazienti viva e libera da progressione a 6 mesi dalla randomizzazione. - PFS, definita come il tempo che intercorre dalla data di randomizzazione alla data di prima progressione documentata o morte a seconda di quale si verifichi prima. - OS a 24 mesi, definita come la percentuale di pazienti che sono vive a 24 mesi dalla randomizzazione <p>• Farmacocinetica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valutata mediante la concentrazione di niraparib allo stato stazionario (Css) e la concentrazione al picco (cioè 2 ore dopo la dose). <p>• Compliance</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Numero di cicli effettuati ○ Frequenza e ragioni che hanno portato all'interruzione del farmaco e modifiche del trattamento (sospensione momentanea, riduzione della dose) ○ Intensità della dose
<p>Durata dello studio</p>	<p>Lo studio avrà durata di 42 mesi: 18 mesi di arruolamento e 24 di follow-up. Lo studio terminerà 24 mesi dopo l'arruolamento dell'ultima paziente.</p>
<p>Metodi statistici</p>	
<p><i>dimensione del campione</i></p>	<p>Nello studio NOVA il 34% delle pazienti trattate con niraparib ha sperimentato trombocitopenia di grado 3-4, la maggior parte della quale si è verificata durante i primi 3 cicli di trattamento. Nello studio NOVA, questa proporzione è del 35% se si considerano le pazienti con un peso corporeo ≥ 58 e < 77 kg o ≥ 77 kg e una conta piastrinica al basale $< 150.000/\mu\text{L}$. In questa popolazione (popolazione che in questo studio costituirà la coorte randomizzata) la dose approvata è di 300 mg al giorno, mentre la dose iniziale che si andrà a testare con il dosaggio RADAR è di 200 mg al giorno. Presumiamo che il braccio di controllo che assumerà la dose approvata sperimenterà un'incidenza di trombocitopenia di grado 3-4 del 35%, la stessa riportata nello studio NOVA. Presumiamo invece che nel braccio sperimentale RADAR l'incidenza di trombocitopenia di grado 3-4 sarà ridotta e sarà pari al 15%. Tale coorte randomizzata dovrà rappresentare il 50% di tutta la coorte RADAR per avere una popolazione con distribuzione di peso comparabile alla distribuzione delle pazienti trattate nello studio NOVA; per questo l'arruolamento prevederà un limite alla numerosità nel gruppo di pazienti che rientrano nel quartile di peso più basso (< 58 kg) e in quello con quartile di peso più alto (> 77 Kg).</p>

La dimensione campionaria è stata calcolata per rispondere ai due obiettivi primari:

1) confronto nelle pazienti randomizzate, in termini di sicurezza, tra la dose RADAR e quella approvata 2) valutazione nell'intera coorte RADAR, in termini di sicurezza, del dosaggio RADAR rispetto alla sicurezza emersa dai dati dello studio NOVA.

Obiettivi primari	Percentuale di trombocitopenia di grado ≥ 3	Alpha (1-coda)	Potenza	Dimensione del campione	Note
RADAR vs 300 (popolazione ristretta)	15% vs 35%	0.14	0.80	33 vs 33 (1:1)	Dimensione del campione basata sull'approssimazione normale
Valutazione della sicurezza del dosaggio RADAR (intera coorte RADAR)	34% o più (p0): il nuovo dosaggio RADAR non è sufficientemente sicuro/abbastanza sicuro basandosi sui dati NOVA 15% or meno (p1): il nuovo dosaggio RADAR è considerato interessante per il suo profilo di sicurezza	0.01	0.89	66	Dimensione del campione basata sul test di Fisher esatto. Il risultato sarà positivo se un massimo di pazienti delle 66 della coorte RADAR avranno una trombocitopenia di grado ≥ 3 .

Popolazione ristretta: pazienti che hanno un peso corporeo ≥ 58 e <77 Kg o che hanno un peso corporeo ≥ 77 kg e una conta piastrinica al basale $<150.000 \mu\text{L}$. Questo studio ha due obiettivi primari. Lo studio è positivo se almeno uno dei test è significativo. L'errore di tipo I totale è 0.15.

Con le 66 pazienti arruolate nella coorte RADAR, questo studio ha una potenza dell'89% di identificare una percentuale di eventi di trombocitopenia di grado ≥ 3 pari al 15% con il margine superiore dell'intervallo di confidenza che esclude il 34 % con un errore alfa ad una coda dello 0.01.

Considerando il 5% di drop-out, sarà necessario arruolare 105 pazienti

70 pazienti nella coorte RADAR con un minimo di 35 pazienti nella popolazione ristretta

35 pazienti trattate al dosaggio di 300 mg nella popolazione ristretta

Aggiustamento dell'alfa per test multipli:

Se il confronto randomizzato tra RADAR e dose approvata di 300 mg nella

	<p>popolazione ristretta è statisticamente significativo all'alfa fissato di 0.14, allora il test sull'intera coorte RADAR potrà essere effettuato considerando un livello di alfa ad una coda pari allo 0.15 in accordo all'approccio Maurer e Bretz.</p> <p>L'analisi primaria sarà condotta considerando la popolazione per protocol (PP). La popolazione PP è definita come il numero di pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio in accordo al trattamento assegnato</p>
--	--