

BAROCCO study: Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib

Sinossi in italiano

EudaCT Number 2016-003964-38

Protocol Number IRFMN-OVA-7289 Versione 1.0 - 11 Ottobre 2016

SINOSI

Titolo	The <u>BAROCCO</u> study (Best Approach in Recurrent-Ovarian-Cancer-with Cediranib-Olaparib): studio clinico italiano, multicentrico randomizzato di fase II che compara la somministrazione di paclitaxel settimanale con cediranib e olaparib somministrati in modo continuo o cediranib e olaparib con somministrazione intermittente, nelle pazienti con carcinoma epiteliale ovarico ad alto grado, carcinoma delle tube di falloppio e carcinoma peritoneale primitivo, resistente al platino.
Sponsor	Mario Negri Gynecologic Oncology Group (MaNGO) IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri Via La Masa, 19 20156 Milano (Italy)
Sperimentatore principale	Prof. Nicoletta Colombo Istituto Europeo di Oncologia - Milano
Fase dello studio	II
Background razionale	<p>e Circa un quarto delle pazienti con tumore ovarico in recidiva è platino-resistente o refrattarie (pazienti con recidiva entro 6 mesi dall' ultimo ciclo di chemioterapia a base di platino). Regimi di trattamento che combinano farmaci non a base di platino non hanno mostrato efficacia superiore rispetto alla somministrazione settimanale di paclitaxel (come agente singolo) che è attualmente considerata la miglior opzione terapeutica in pazienti resistenti a platino e precedentemente trattate con bevacizumab. Lo studio AURELIA, in pazienti con carcinoma ovarico platino-resistente, ha mostrato un incremento statisticamente significativo in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) (ma non di sopravvivenza globale - OS) a favore di un trattamento di chemioterapia (senza agenti a base di platino) e bevacizumab rispetto alla sola chemioterapia.</p> <p>Cediranib (inibitore tirosin-chinasico orale del recettore di VEGFR) e Olaparib (inibitore orale di PARP) hanno dimostrato singolarmente una attività nel carcinoma ovarico. Cediranib ha dimostrato efficacia nel trattamento del carcinoma ovarico platino-sensibile con benefici in termini di PFS e di OS. Olaparib si è dimostrato efficace sia in pazienti con mutazioni dei geni BRCA1-2 sia in pazienti wild-type. L'associazione di Cediranib e Olaparib, di potenziale interesse terapeutico, ha mostrato risultati promettenti in uno studio di fase II di J. Liu e al. recentemente pubblicato e condotto su donne con malattia platino sensibile. Le pazienti senza mutazioni di BRCA o con uno stato mutazionale non noto, hanno mostrato maggior beneficio se trattate con la combinazione di Cediranib e Olaparib anzichè con il solo Olaparib. Sembra inoltre che la combinazione</p>

BAROCCO study: Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib

Sinossi in italiano

EudaCT Number 2016-003964-38

Protocol Number IRFMN-OVA-7289 Versione 1.0 - 11 Ottobre 2016

possa portare ad un vantaggio maggiore nelle pazienti wild-type rispetto alle pazienti con mutazioni di BRCA1-2. Attualmente, non ci sono dati circa l'efficacia di questa terapia di combinazione nella malattia platino resistente/refrattaria.

Ancora a supporto della associazione, l'inibizione del VEGFR-3, da dati pre-clinici (modelli xenograft), sembra portare alla down-regulation dell'espressione di BRCA nei tumori BRCA wild-type, mimando la mutazione di BRCA. Questi dati suggeriscono un possibile effetto sinergico di Cediranib e Olaparib.

Pertanto, lo scopo di questo studio è quello di testare la combinazione di Olaparib/Cediranib nella malattia platino resistente/refrattaria, confrontando questo regime con la chemioterapia tradizionale. Il gruppo di controllo sarà trattato con paclitaxel somministrato settimanalmente.

L'efficacia e la sicurezza di Olaparib è stata dimostrata negli studi clinici usando prevalentemente una formulazione in capsule (400mg [8 capsule] due volte al giorno in monoterapia). Successivamente è stata sviluppata una formulazione migliore in compresse. Pertanto, poiché il dosaggio di 300 mg due volte al giorno è risultato paragonabile in biodisponibilità al dosaggio di 400 mg in capsule due volte al giorno, è stato scelto per lo studio un dosaggio di Olaparib in compresse pari a 600 mg al giorno (300 mg due volte al giorno). Riguardo a Cediranib, il dosaggio scelto in questo studio è di 20 mg, dosaggio suggerito quando il farmaco è somministrato in combinazione con altri agenti (dai risultati dello studio ICON 6 che ha testato il Cediranib come terapia concomitante e di mantenimento).

Come riportato nello studio di Liu J., la maggior parte degli eventi avversi di grado III e in generale degli eventi avversi seri nel gruppo trattato con la combinazione di Cediranib/Olaparib, consisteva non solo nell'ipertensione, ma anche in diarrea e fatica, suggerendo un'amplificazione degli effetti indesiderati causato dalla combinazione.

Da questa osservazione, l'identificazione di una modalità di somministrazione della combinazione che riduca la tossicità, pur mantenendo una uguale efficacia, rappresenta un obiettivo importante.

Nel tentativo di ridurre la tossicità della combinazione, si è deciso di testare la somministrazione intermittente (5 giorni su 7) di Cediranib considerando che tale modalità è stata già testata per altri inibitori tirosin-chinasici (come Sunitinib). Questa modalità di somministrazione dovrebbe ridurre le interruzioni prolungate di trattamento per tossicità, consentendo una maggiore intensità di dose ed un ottimale attività del farmaco. Inoltre,

BAROCCO study: Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib

Sinossi in italiano

EudaCT Number 2016-003964-38

Protocol Number IRFMN-OVA-7289 Versione 1.0 - 11 Ottobre 2016

<i>Primario</i>	somministrazione intermittente di Olaparib e Cediranib con il regime di somministrazione continua in termini di numero di evacuazioni al giorno.
- <i>Secondari</i>	Gli obiettivi secondari sono: Massimo grado di tossicità evidenziata da ciascun paziente, per ciascuna tossicità, in accordo con NCI-CTCAE v. 4.0; pazienti con tossicità di grado 3-4 per ogni tossicità; tipo; natura e frequenza delle SAE; pazienti che hanno riportato almeno evento avverso serio; pazienti con almeno un SADR; pazienti con almeno un SUSAR.
<i>Compliance</i>	La compliance sarà valutata in termini di: numeri di cicli di somministrazione; ragioni che hanno portato a modifiche o discontinuità del trattamento; l'intensità della dose.
Disegno dello studio	<p>Studio clinico, multicentrico randomizzato di fase II con due bracci sperimentali: Cediranib e Olaparib somministrati in modo continuo, Cediranib e Olaparib con somministrazione intermittente. Il braccio di confronto prevede la somministrazione di Paclitaxel, vista la nota efficacia di questo trattamento nel carcinoma ovarico platino-resistente/refrattario.</p> <p>Tutte le pazienti non precedentemente testate per la presenza di mutazioni di BRCA 1-2 germinali, saranno sottoposte a test per la valutazione dello stato mutazionale germinale durante lo studio.</p> <p>Tuttavia, sia le donne con mutazioni, che quelle senza mutazioni, potranno essere arruolate nello studio.</p> <p>Sarà utilizzata una procedura d'assegnazione sequenziale randomizzata nota come 'Biased Coin', avendo come fattori di stratificazione lo stato delle mutazioni dei geni di BRCA1-2 (mutate vs. non mutate vs. ancora non noto), precedente chemioterapia (1-2 vs. ≥ 3 lines), precedente trattamento con farmaci antiangiogenici (si vs. no).</p> <p>Alla progressione di malattia, non è consentito il cross-over delle pazienti assegnate al braccio di controllo ai bracci sperimentali.</p>
Numero di pazienti	90 pazienti valutabili per l'analisi primaria.
Popolazione Target <i>Criteri di inclusione</i>	<p>Le pazienti dovranno soddisfare i seguenti criteri per poter essere incluse nello studio:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Pazienti affette da carcinoma epiteliale ovarico ad alto grado, carcinoma delle tube di falloppio e carcinoma peritoneale primitivo,2. Progressione/recidiva di malattia entro 6 mesi dall'ultima chemioterapia a base di platino (carcinoma platino-

BAROCCO study: Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib

Sinossi in italiano

EudaCT Number 2016-003964-38

Protocol Number IRFMN-OVA-7289 Versione 1.0 - 11 Ottobre 2016

resistente/refrattario)

3. Qualsiasi linea di trattamento (dopo la prima)
4. Qualsiasi “ultima” linea di chemioterapia, inclusa chemioterapia a base di Paclitaxel che però deve essere stato somministrato almeno 6 mesi prima dell’inizio dello studio.
5. Donne di età superiore o uguale a 18 anni.
6. Misurazioni della funzionalità degli organi e del midollo osseo nei 28 giorni antecedenti la prima somministrazione del trattamento in studio, come definito di seguito:
 - Emoglobina ≥ 10.0 g/dL e nessuna trasfusione di sangue nei 28 giorni precedenti l’inclusione nello studio o la randomizzazione
 - Numero assoluto di neutrofili (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - Globuli bianchi (WBC) $> 3 \times 10^9/L$
 - Numero delle piastrine $\geq 100 \times 10^9/L$
 - Bilirubina totale ≤ 1.5 x limite superiore di normalità (ULN)
 - AST (SGOT)/ALT (SGPT) ≤ 2.5 limite superiore di normalità, tranne per pazienti con metastasi epatiche per cui dev’essere ≤ 5 x ULN
 - Clearance della creatinina calcolata secondo la formula di Cockcroft-Gault ≥ 51 mL/min .
7. ECOG performance status 0-1
8. Pazienti che hanno un’aspettativa di vita \geq a 16 settimane.
9. Prova che non ci sia in corso una gravidanza per le donne in età fertile (esame delle urine negativo entro 28 giorni prima dell’inizio dello studio, riconfermato il giorno dell’inizio dello studio o donne in menopausa. Menopausa definita da:
 - Amenorrea per 1 o più anni dopo la sospensione di trattamenti ormonali,
 - Nelle donne di età inferiore ai 50 anni, i livelli di LH e FSH devono essere compatibili con i valori post-menopausali,
 - Ovariectomia attinica con un intervallo maggiore di un anno dall’ultima mestruazione
 - Menopausa chemio-indotta con un intervallo maggiore di un anno dall’ultima mestruazione
 - Sterilizzazione chirurgica (ovariectomia bilaterale o isterectomia).
10. Paziente disposta ed in grado di seguire il protocollo per tutta la durata dello studio, incluso sottoporsi a trattamenti e a visite di controllo programmate anche in fase di follow-up
11. Almeno una lesione (misurabile in base ai criteri RECIST v. 1.1) che possa essere valutata con precisione tramite tomografia computerizzata (CT scan) o con risonanza magnetica (MRI scan) tramite esame radiologico del torace al basale e visita di follow-up.
12. Stato mutazionale di BRCA1/BRCA2 noto. In caso di stato

BAROCCO study: Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib

Sinossi in italiano

EudaCT Number 2016-003964-38

Protocol Number IRFMN-OVA-7289 Versione 1.0 - 11 Ottobre 2016

<p><i>Criteria di esclusione</i></p>	<p>mutazionale di BRCA1-2 non noto, il test dovrà essere effettuato prima della randomizzazione o, in caso di impossibilità, comunque entro la fine del trattamento.</p> <p>13. Consenso informato della paziente prima della randomizzazione e prima di intraprendere qualsiasi procedura prevista dal protocollo. In caso di pazienti incapaci di intendere o di volere, è necessario avere la firma del rappresentante legale o del tutore, in ogni caso un testimone deve essere presente durante il momento della firma da parte della persona di cui tratta il consenso informato, in accordo con ICH/GCP.</p> <p>Le pazienti non devono entrare nello studio se soddisfano qualsiasi seguente criterio di esclusione:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Qualsiasi precedente trattamento con un inibitore di PARP, incluso Olaparib.2. Precedenti trattamenti con Cediranib (precedenti trattamento con bevacizumab o altri farmaci antiangiogenici è permesso)3. Precedente progressione con somministrazione di Paclitaxel settimanale4. Pazienti con secondo tumore primario, eccetto: il cancro della pelle (escludendo i melanomi) adeguatamente trattato, carcinoma della cervice in situ adeguatamente trattato, o altri tipi di tumori solidi adeguatamente trattati senza evidenza di malattia da più di 5 anni5. Pazienti che hanno ricevuto qualsiasi tipo di chemioterapia sistemica, radioterapia (eccetto per cure palliative), nelle 2 settimane antecedenti alla prima somministrazione del trattamento in studio (o per un periodo più lungo a seconda delle caratteristiche definite dagli agenti impiegati). Prima e durante lo studio la paziente può ricevere bifosfonati per le metastasi ossee, purchè la somministrazione sia iniziata almeno 4 settimane prima dell'inizio del trattamento con i farmaci in studio.6. L'utilizzo concomitante di forti inibitori del CYP3A noti (es. itraconazolo, telitromicina, claritromicina, inibitori della proteasi potenziati con ritonavir o cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir) o moderati induttori del CYP3A (es. ciprofloxacina, eritromicina, diltiazem, fluconazolo, verapamil). Il periodo di sospensione necessario prima di iniziare Olaparib è di 2 settimane.7. L'utilizzo concomitante di forti induttori del CYP3A noti (es. fenobarbitale, enzalutamide, fenitoina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina e erba di San Giovanni -
--------------------------------------	--

BAROCCO study: Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib

Sinossi in italiano

EudaCT Number 2016-003964-38

Protocol Number IRFMN-OVA-7289 Versione 1.0 - 11 Ottobre 2016

Iperico) o induttori moderati del CYP3A (es. bosentan, efavirenz, modafinil). Il periodo di sospensione richiesto necessario prima di iniziare Olaparib è di 5 settimane per la somministrazione di enzalutamide o fenobarbital e di 3 settimane per la somministrazione degli altri agenti.

- 8.** Tossicità persistenti (\geq CTCAE grado 2) ad eccezione di alopecia causata da precedenti terapie antitumorali.
- 9.** ECG a riposo con QTc > 470msec su 2 o più intervalli di tempo entro un periodo di 24 ore o anamnesi familiare positiva da QT lungo.
- 10.** Proteinuria > + 1 (strisce reattive) su due campioni di urine presi a distanza di non meno di 7 giorni. consecutive a meno che la proteinuria delle 24 ore sia < 1.5 g o che il rapporto di proteine/creatinina sia < 1.5
- 11.** Anamnesi positiva di ipertensione non controllata o di pressione sanguigna a riposo >150/100 mm Hg in presenza o assenza di un regime stabile di terapia antipertensiva (le misurazioni saranno fatte dopo che la paziente sarà rimasta a riposo in posizione supina per almeno 5 minuti. Due o più misurazioni dovranno essere prese in media a intervalli di due minuti. Se le prime due misurazioni dei valori diastolici differiscono più di 5 mm Hg, sarà eseguita un'ulteriore misurazione e sarà considerata la media delle tre misurazioni).
- 12.** Trasfusioni di sangue nei 28 giorni antecedenti la randomizzazione.
- 13.** Caratteristiche riconducibili alla sindrome di Mielodiplastica o leucemia mieloide acuta (MDS/AML) su striscio di sangue periferico.
- 14.** Pazienti con metastasi cerebrali incontrollate. Non è necessario un esame radiologico per verificare l'assenza di metastasi cerebrali. Il paziente può ricevere una dose stabile di corticosteroidi prima e durante lo studio purché la loro somministrazione sia iniziata almeno 28 giorni prima dell'inizio del trattamento in studio.
- 15.** Una chirurgia maggiore nelle 4 settimane prima dell'inizio del trattamento in studio, le pazienti devono essersi pienamente riprese dagli effetti di qualsiasi intervento chirurgico.
- 16.** Pazienti in condizioni psico-fisiche scadute, malattia sistemica non-neoplastica o un'infezione attiva e non controllata. Esempi di tali condizioni includono (ma non si limitano solo a questi): un'aritmia ventricolare non controllata, recente infarto miocardico (entro 3 mesi), compressione midollare non trattata e instabile (nei 28 giorni precedenti all'entrata in studio), sindrome

BAROCCO study: Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib

Sinossi in italiano

EudaCT Number 2016-003964-38

Protocol Number IRFMN-OVA-7289 Versione 1.0 - 11 Ottobre 2016

	<p>della vena cava superiore, malattia polmonare bilaterale estesa evidenziata con TAC</p> <p>17. Pazienti incapaci di deglutire i farmaci somministrati e pazienti con disturbi gastrointestinali che possano interferire con l'assorbimento del farmaco in studio.</p> <p>18. Pazienti in allattamento.</p> <p>19. Pazienti immunocompromesse, ad esempio, le pazienti sieropositive al virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e sottoposte a terapie antivirali.</p> <p>20. Pazienti con epatopatie attive (i.e., Epatite B o C).</p> <p>21. Pazienti con ipersensibilità ad Olaparib, Cediranib o a qualsiasi eccipiente del prodotto.</p> <p>22. Pazienti con ipersensibilità a Paclitaxel</p> <p>23. Pazienti con crisi epilettiche non controllate.</p> <p>24. Anamnesi di fistola addominale o perforazione gastrointestinale.</p> <p>25. Precedente gastrectomia</p>
Durata dello studio	Lo studio ha una durata di 30 mesi: 18 mesi di arruolamento e 12 mesi di follow-up
Regimi di trattamento	<p>Le pazienti saranno randomizzate a ricevere con rapporto 1:1:1</p> <ul style="list-style-type: none">• Paclitaxel 80 mg/mq tutte le settimane.• Cediranib 20 mg/giorno + Olaparib 600 mg/giorno (300 mg due volte al giorno) somministrati tutti i giorni.• Cediranib 20 mg/giorno somministrato 5 giorni alla settimana + Olaparib 600 mg/giorno (300 mg due volte al giorno) somministrato 7 giorni alla settimana. <p>Il trattamento verrà somministrato fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile, rifiuto della paziente o decisione medica, morte. E' previsto un massimo di 24 settimane (6 cicli) di trattamenti nel braccio con Paclitaxel.</p>
Metodi Statistici	<p>Ipotizzando una media di PFS nel braccio di controllo di 3.4 mesi (braccio di controllo AURELIA), questo studio è stato progettato per evidenziare un HR di 0.51 che corrisponde ad un vantaggio in termini di PFS mediana di 3.3 mesi. Con un livello di significatività del 5% e una potenza dell'80% è stato stimato di dover arruolare circa 60 pazienti (55 eventi) per ogni confronto. Considerando i due confronti pianificati (somministrazione intermittente vs. paclitaxel e somministrazione continua vs. paclitaxel) sarà necessario arruolare un totale di 90 pazienti eleggibili. Assumendo che un 10% dei pazienti non sia valutabile ai fini dell'analisi primaria, sarà necessario arruolare un totale di circa 100 pazienti.</p> <p>Possiamo supporre un profilo di tossicità migliore per la schedula di terapia intermittente rispetto alla schedula di terapia continua (in particolare nella</p>

BAROCCO study: Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib

Sinossi in italiano

EudaCT Number 2016-003964-38

Protocol Number IRFMN-OVA-7289 Versione 1.0 - 11 Ottobre 2016

	<p>tollerabilità intestinale), ma manca l'evidenza empirica.</p> <p>Una riduzione media di due evacuazioni al giorno durante le prime quattro settimane di trattamento è considerata clinicamente rilevante.</p> <p>Considerando il numero di pazienti richiesti per il confronto in termini di PFS, una differenza standardizzata uguale a 1 (ipotizzando una deviazione standard pari a 2) potrà essere evidenziata con una potenza superiore al 90%, accettando un errore di primo tipo (alfa) del 5%. Dal momento che tale confronto in sicurezza sarà effettuato solo se entrambi i bracci sperimentali dimostreranno la superiorità in termini di PFS rispetto al braccio di controllo, non è richiesto un aggiustamento dell'errore alfa.</p> <p>Riassumendo, quando sarà raggiunto il numero di eventi stabilito per la valutazione della PFS, potranno essere tratte le seguenti conclusioni:</p> <ul style="list-style-type: none">- Se per entrambi i bracci sperimentali sarà dimostrata la superiorità rispetto al braccio di controllo in termini di PFS, sarà selezionata la migliore schedula di trattamento sulla base del profilo di sicurezza considerando in particolare il numero medio di evacuazioni al giorno.- Se solo un braccio di trattamento sperimentale risulterà superiore rispetto al braccio di controllo in termini di PFS, il risultato dello studio sarà considerato positivo solo per quella modalità di somministrazione di trattamento.- Se entrambi i bracci sperimentali non dimostreranno una superiorità rispetto al braccio di controllo in termini di PFS, la combinazione di Cediranib e Olaparib non sarà presa in considerazione per studi futuri su questo gruppo di pazienti.
--	--