

RIASSUNTO PROGETTO di RICERCA

I. INFORMAZIONI GENERALI

1. Titolo: INOVATYON - Studio internazionale randomizzato di fase III che compara un regime di chemioterapia contenente trabectedina e doxorubicina peghilata liposomiale (PLD) con un regime contenente carboplatino e PLD nelle pazienti affette da carcinoma ovarico in progressione a 6-12 mesi dal termine della precedente chemioterapia a base di platino.		
2. Sperimentatore Principale IEO: Prof. Nicoletta Colombo		
3. Divisione: Unità di Ginecologia, Oncologia Medica	4. Sponsor: Mario Negri Gynecologic Oncology Group-MaNGO	
5. Studio multicentrico Centro Coordinatore: Istituto Europeo Oncologico, Milano. Centro di Coordinamento: MaNGO- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano.		
6. Durata: 6 anni e mezzo	7. Data prevista inizio: ottobre 2010	8. Data prevista fine: dicembre 2016

II. CARATTERISTICHE PRINCIPALI

1. Studio farmacologico
1.1 Farmaco sperimentale: Trabectedina (Yondelis) in associazione a PLD.
1.2 Meccanismo d'azione di Trabectedina: agente antitumorale, si lega con legame covalente al solco minore del DNA, piegando l'elica verso il solco maggiore. Tale legame blocca la trascrizione con conseguente apoptosi cellulare.
1.3 Indicazione proposta per lo studio: trattamento del carcinoma ovarico avanzato in progressione.
1.4 Indicazione approvata: trattamento in combinazione a PLD del carcinoma ovarico in progressione in pazienti "platinum-sensitive".
1.5 Studio di fase III
1.6 Non è previsto l'uso di placebo

III. ASPETTI METODOLOGICI

1. Razionale scientifico: non ci sono dati disponibili di confronto tra Trabectedina e PLD vs. un regime di chemioterapia a base di platino. Sulla base dei dati derivanti dagli studi OVA-301 e CALYPSO, lo studio INOVATYON vuole indagare sul ruolo di un regime terapeutico non a base di platino per il trattamento del cancro ovarico in pazienti in progressione a 6-12 mesi dal termine della precedente chemioterapia a base di platino. In particolare, il presente studio vuole dimostrare che estendendo l'intervallo libero da malattia con un trattamento che associa farmaci non a base di platino (Trabectedina e PLD) si può prolungare la sopravvivenza nella popolazione considerata.
2. Obiettivo principale: dimostrare che la combinazione di Trabectedina (Yondelis) e PLD prolunga la sopravvivenza libera da malattia (Overall Survival-OS) rispetto alla combinazione di Carboplatino e PLD in pazienti con carcinoma ovarico in progressione a 6-12 mesi dal termine della precedente chemioterapia a base di platino.
3. Obiettivi secondari: - Progression Free Survival (PFS) - Risposta per braccio di trattamento in base a valori serologici di CA-125 - Qualità della vita per braccio di trattamento - Safety
4. Disegno: Lo studio è multicentrico, randomizzato, di fase III ed ha come obiettivo dimostrare la superiorità, in termini di prolungamento della sopravvivenza, del trattamento con trabectedina e PLD vs. carboplatino e PLD. Le pazienti saranno randomizzate a: Braccio A: PLD 30 mg/m ² infusione i.v. di 1 ora seguita dall'infusione i.v. di carboplatino AUC 5 di 30 minuti durante il giorno 1 di trattamento. Ogni ciclo ha una durata di 4 settimane. Braccio B: PLD 30 mg/m ² infusione i.v. di 1 ora seguita dall'infusione di trabectedina 1.1 mg/m ² i.v. con durata di 3 ore durante il giorno 1 di trattamento. Ogni ciclo ha una durata di 3 settimane.
4. Trattamento sperimentale: Trabectedina e PLD Trattamento di controllo: Carboplatino e PLD

IV. DESCRIZIONE DELLA POPOLAZIONE

1. Caratteristiche dei soggetti/pazienti: pazienti, maggiori di 18 anni con carcinoma ovarico avanzato che hanno avuto progressione dopo una prima linea di trattamento a base di platino a 6-12 mesi dal termine della chemioterapia.	
2. N. totale soggetti/pazienti: 588	3. N. soggetti/pazienti per centro: circa 5

4. Giustificazione della dimensione del campione: Questo studio è disegnato per dimostrare una differenza statisticamente e clinicamente significativa in termini di sopravvivenza (H_0 : HR=1, H_1 : HR=0.75). Per trovare una differenza significativa in sopravvivenza con un livello di significatività del 2.5% e una potenza almeno dell'85% si stimano necessari 422 eventi e 588 pazienti. Una riduzione in termini di rischio relativo di morte di almeno il 17.34% sarà necessaria per rifiutare l'ipotesi nulla.

5. Criteri di inclusione:

- Donne con età maggiore di 18 anni
- Pazienti con carcinoma ovarico, delle tube di fallopio o tumore primario peritoneale.
- Pazienti con intervallo libero da malattia tra i 6 e i 12 mesi calcolato dalla data dell'ultimo ciclo dell'ultima terapia a base di platino fino alla data di progressione radiologicamente confermata. Le pazienti potrebbero avere ricevuto più di 2 linee a base di platino, di cui almeno una contenente taxani.
- Malattia misurabile o valutabile confermata da esame radiologico come risonanza magnetica (MRI), tomografia computerizzata (CT-scan) o PET/CT scan (il valore di CA-125 non è sufficiente) oppure prova istologica di carcinoma ovarico ricorrente anche se in assenza di lesioni postoperatorie misurabili o valutabili.
- ECOG \leq 2
- Aspettativa di vita \geq 12 settimane
- Pazienti disponibili per il trattamento e il follow-up.
- Adeguata funzionalità midollare, renale ed epatica definita dai seguenti esami (da effettuarsi entro 14 giorni prima del primo ciclo):
 - i. Emoglobina \geq 9g/dl
 - ii. Neutrofili \geq $1,5 \times 10^9/L$
 - iii. Piastrine \geq $100 \times 10^9/L$
 - iv. Velocità di filtrazione glomerulare calcolata secondo la formula di Cockcroft-Gault $>$ 60 ml/min
 - v. Creatinina fosfo-chinasi (CPK) \leq 2.5 x ULN
 - vi. Bilirubina totale \leq ULN
 - vii. Fosfatasi alcalina totale \leq 2.5 x ULN
 - viii. Aspartato aminotrasferasi (AST) e alanina aminotrasferasi (ALT) \leq 2.5 x ULN
- Valori di funzionalità epatica nella norma
- Pazienti che possono ricevere desametasone o un farmaco equivalente
- Consenso informato scritto rilasciato dalla paziente prima della randomizzazione

6. Criteri di esclusione:

- Tumore ovarico di tipo non epiteliale o misto (epiteliale/non-epiteliale)
- Pazienti che non hanno risposto all'ultima terapia a base di platino o pazienti che hanno avuto progressione dopo meno di 6 mesi o dopo più di 12 mesi dall'ultima dose di trattamento a base di platino.
- Occlusione o sub-occlusione intestinale oppure metastasi cerebrali sintomatiche
- Pre-esistente patologia neurologica sensitivo/motoria NCI-CTCAE grado $>$ 1
- Pazienti che hanno avuto infarto del miocardio entro i 6 mesi precedenti all'arruolamento (classificazione NYHA \geq 2), angina pectoris, severa aritmia ventricolare, malattia pericardica clinicamente significativa o ischemia acuta evidenziata con elettrocardiogramma.
- Storia di epatopatia
- Gravi condizioni cliniche concomitanti non correlate alla neoplasia che limiterebbero significativamente la "compliance" completa al protocollo o esporrebbero le pazienti a rischi gravi o riduzioni della aspettativa di vita.
- Pazienti in gravidanza o allattamento; le pazienti in periodo riproduttivo devono assumere misure contraccettive
- Pazienti precedentemente esposti a Trabectedina
- Resistenza al trattamento con antracicline o PLD, cioè progressione entro 6 mesi dalla fine del trattamento con questi farmaci.
- Pazienti in cui è stata riscontrata severa tossicità legata al trattamento con PLD
- Precedente esposizione a dosi cumulative di doxorubicina $>$ $400\text{mg}/\text{m}^2$ o epirubicina $>$ $720\text{mg}/\text{m}^2$
- Trattamento nei 30 giorni precedenti all'arruolamento con uno dei farmaci in studio.

7. Criteri generali di valutazione dell'efficacia: Sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione.

8. Criteri generali di valutazione della tollerabilità: tossicità valutata secondo la scala Common Terminology Classification for Adverse Events (CTCAE) versione 4.0 del National Cancer Institute (NCI).

9. Metodologia statistica: L'analisi statistica verrà effettuata sulla popolazione "intention to- treat".

Gli end-points OS e PFS verranno descritti tramite le curve di Kaplan-Meier e il confronto tra i due trattamenti verrà effettuato utilizzando il Log-Rank test.

Per valutare l'influenza sul tempo di sopravvivenza delle variabili di stratificazione (centro sperimentale, linea di chemioterapia, malattia misurabile e precedente chemioterapia a base di antracicline) e di altri potenziali fattori prognostici verrà utilizzato il modello semiparametrico di Cox.

V. VALUTAZIONE DEL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO

1. Possibili vantaggi: Prolungamento della sopravvivenza utilizzando terapie farmacologiche non a base di platino
2. Possibili svantaggi e rischi: Non superiorità clinica della terapia farmacologiche non a base di platino per le pazienti incluse nel braccio trabectedina+PLD; profilo di tossicità dell'associazione trabectedina+PLD non ancora confrontato direttamente con altri standard terapeutici contenenti platino
3. Alternative diagnostico-terapeutiche: trattamento della progressione con altri regimi chemioterapici standard (carboplatino+PLD o carboplatino+taxolo)
4. Procedure dello studio: L'assegnazione del braccio di trattamento sarà centralizzata e randomizzata. Al sistema di randomizzazione si accederà via web. Per entrambi i bracci il periodo di trattamento previsto è 6 cicli anche se le pazienti che traggono beneficio dalla terapia potranno prolungare il trattamento. In presenza di progressione le pazienti potranno essere sottoposte ad un ulteriore trattamento chemioterapico con altri regimi farmacologici (per il braccio trabectedina+PLD sarà obbligatorio un trattamento successivo a base di platino). Le pazienti in entrambi i bracci verranno sottoposte ad una valutazione della malattia con diagnostica per immagini a 12 e 24 settimane dall'inizio del trattamento in studio. Dopo la fine del trattamento le pazienti saranno seguite in follow-up con cadenze periodiche (ogni 12 settimane per i primi 2 anni e ogni 6 mesi successivamente). Per la valutazione della sopravvivenza globale le pazienti saranno in follow-up fino alla data di morte o alla data di fine studio.
5. Misure precauzionali a salvaguardia dei soggetti/pazienti: Nel corso della sperimentazione, un Data Monitoring Safety Committee (DSMC) indipendente terrà informato lo Steering Committee sugli aspetti di efficacia e sicurezza dei trattamenti in studio.
6. Valutazione complessiva del rapporto rischio beneficio: Entrambi i regimi in studio sono stati approfonditamente valutati in studi clinici internazionali di fase III e hanno dato prova di efficacia clinica e buona tollerabilità. Il confronto diretto tra questi due regimi potrebbe dimostrare che il prolungamento "dell'intervallo libero da platino", ottenuto grazie all'impiego di un regime privo di tale farmaco (trabectedina+PLD), può determinare un aumento della sopravvivenza di queste pazienti affette da carcinoma ovarico "parzialmente platino sensibile".