



Sinossi Protocollo Sperimentale GOIM 21002

STUDIO MULTICENTRICO DI FASE II SULL'UTILIZZO DI NANOPARTICLE ALBUMIN-BOUND PACLITAXEL (ABX) IN ASSOCIAZIONE A CAPECITABINA NEL TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA DEL TUMORE MAMMARIO METASTATICO HER-2 NEGATIVO

<i>Responsabile Studio:</i>	Prof. Giuseppe Colucci
Principal Investigator:	Dott. Saverio Cinieri U.O.C. Oncologia Medica P.O. "Antonio Perrino" - Brindisi e-mail: saverio.cinieri@ieo.it
Coordinatore Studio/ Responsabile Scientifico	Dott.ssa M. Ciccarese U.O. Oncologia Medica Ospedale "Vito Fazzi" – Lecce e-mail: m.ciccarese@libero.it
<i>Comitato Etico del Centro Coordinatore</i>	P.O. "Antonio Perrino" - Brindisi
<i>Data Management, rapporti con i Comitati Etici, segnalazione eventi avversi ,Centro Raccolta CRF</i>	Dott. Rizzi Daniele Centro Studi GOIM e-mail: d.rizzigoim@libero.it Tel/ Fax: 080-5555448
<i>Richiesta Farmaco (Abraxane)</i>	Dott.ssa Valeria Saracino Ospedale "Vito Fazzi" – Lecce Tel/Fax: 0832/661962 e-mail: oncologialecce@libero.it

BACKGROUND

I Taxani (Docetaxel e paclitaxel) sono considerati farmaci standard nel trattamento della malattia mammaria metastatica e sono ampiamente utilizzati nel trattamento adiuvante dell' early breast cancer. Il nab-paclitaxel è una particolare formulazione del paclitaxel in cui il farmaco è contenuto in un solvente di nanoparticelle di albumina che ne permettono la somministrazione in assenza di premedicazione in 30 min. Tale formulazione permette inoltre un maggiore trasporto di farmaco attraverso le cellule endoteliali. Il nab-paclitaxel in monochemioterapia ha mostrato superiorità sui taxani sia in studi in vitro che in studi clinici a fronte di una tossicità tollerabile. In pazienti con tumore della mammella metastatico la somministrazione del nab-paclitaxel trisettimanale ha mostrato un tasso di risposta (RR) e un tempo alla progressione (TTP) superiore rispetto alla somministrazione del paclitaxel trisettimanale, rispettivamente 33% vs 19% ($p=0.001$) e 23 vs 16.9 settimane ($p=0.006$). Il nab-paclitaxel settimanale ha mostrato inoltre superiorità sul docetaxel in termini di sopravvivenza libera da malattia nelle pazienti con malattia mammaria metastatica (PFS maggiore di 5 mesi) senza evidenziare un incremento della tossicità.

RAZIONALE

Nonostante i numerosi studi che hanno investigato i diversi regimi chemioterapici per la malattia metastatica il tasso di sopravvivenza a 5 anni è del 20% e la mediana di sopravvivenza è di 2-3 anni. Di qui l'esigenza di nuovi farmaci o nuove associazioni chemioterapiche in tale setting. Recentemente una metanalisi della Cochrane review ha dimostrato che i regimi di combinazione migliorano significativamente la percentuale di risposta e il tempo alla progressione rispetto alla monochemioterapia con un modesto miglioramento della sopravvivenza. L'associazione di capecitabina e docetaxel ha mostrato un vantaggio in termini di OS sulla sola somministrazione del docetaxel con un'incrementata tossicità non ematologica. Uno studio retrospettivo ha messo però in evidenza come la riduzione di dose non inficiasse la risposta a fronte di una minore tossicità. In uno studio di fase III recentemente pubblicato la somministrazione del nab-paclitaxel settimanale ha mostrato una percentuale di risposta maggiore rispetto alla somministrazione del docetaxel trisettimanale. Sulla scorta dei dati pubblicati sull'associazione di capecitabina e docetaxel e sulla base dei dati di superiorità del nab-paclitaxel sul docetaxel si rende interessante investigare l'associazione di nab-paclitaxel con capecitabina in termini di

efficacia. La popolazione oggetto dello studio saranno le pazienti Her-2 negative ed in particolare triple negative per valutare l'efficacia del regime sperimentale in questo subset di pazienti. Esistono dati suggestivi sulla presenza di incrementati livelli di Caveolina 1 (CAV-1) nelle pazienti affette da malattia mammaria avanzata triple negative. La CAV-1 è un recettore mediato della transitosi del nab-paclitaxel, per tale motivo abbiamo pianificato di determinare i livelli di Caveolina-1 e la correlazione tra di essa e il beneficio del nab-paclitaxel in tutte le pazienti arruolate ed in particolar modo nel gruppo delle pazienti triple negative.

INDICAZIONE

Studio di fase II, multicentrico, in pazienti affette da carcinoma della mammella metastatico negativo per Her-2.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

OBIETTIVI PRIMARI

1. Valutare l'attività di nab-paclitaxel (abraxane) in associazione a capecitabina (xeloda), in termini di risposta obiettiva espressa in percentuale (ORR), secondo i criteri RECIST, in pazienti affetti da malattia metastatica Her-2 negativo.
2. Sopravvivenza libera da progressione (PFS) calcolata come il tempo tra l'inizio del trattamento e la data della progressione o decesso da qualsiasi causa.

OBIETTIVI SECONDARI

1. Sopravvivenza globale (OS) verrà calcolata dall'inizio del trattamento fino alla morte o ultimo contatto.
2. Valutare il profilo di sicurezza e di tollerabilità dei farmaci utilizzati nello studio.

DURATA DELLO STUDIO

Allo studio parteciperanno 94 pazienti e verrà completato in 2 anni.

CRITERI DI INCLUSIONE

- pazienti affette da documentata malattia mammaria metastatica HER-2 negativa (ER+ o ER -) o tripla negativa (ER/Prg-, Her2 -)
- età superiore a 18 anni
- non precedenti trattamenti chemioterapici per la malattia metastatica
- terapia ormonale precedente in adiuvante o come I linea metastatica
- Assenza di metastasi cerebrali
- Terapia con taxani in adiuvante o neoadiuvante se terminata da almeno 6 mesi
- Performance status 0-1(ECOG)
- Adeguata funzionalità ematologica ed epatica
- Assenza di neurotossicità (ammessa solo G1)
- Precedente trattamento adiuvante con antracicline non è mandatorio
- Consenso informato scritto

CRITERI DI ESCLUSIONE

- metastasi celebrale documentata
- Neuropatia sensoriale di grado superiore a 1
- Test di gravidanza positivo

In allegato sono riportati i parametri di studio basali/trattamento/fine trattamento.

DISEGNO DELLO STUDIO

TRATTAMENTO

Il nab-Paclitaxel verrà somministrato al dosaggio di 150 mg/m² e.v. gg1,8 di ogni 21 giorni e la capecitabina al dosaggio di 825mg/m² due volte al giorno dal giorno 1 al giorno 14 ogni 21 giorni. Sarà prevista una riduzione del nab-paclitaxel a 100 mg/m² in caso di neurotossicità di grado 3 non risoltasi dopo sospensione del farmaco per 28 giorni. La premedicazione di routine con antistaminici o cortisone non verrà utilizzata.

DURATA DELLO STUDIO

Il trattamento prevede 6 cicli, in caso di risposta parziale/completa o stabilità di malattia il medico di riferimento potrà somministrare 2 cicli aggiuntivi di terapia. La rivalutazione, in accordo con i criteri RECIST, verrà effettuata dopo almeno 3 cicli di trattamento.

METODI STATISTICI

- Per ottenere un RR del 40% (disegno di SIMON) il potere dello studio sarà del 90% con un target di accrual iniziale di 54 pazienti preferibilmente “triple negative”.
- Endpoint primari saranno: la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la percentuale di risposte (RR). La PFS sarà calcolata come il tempo tra l’inizio del trattamento e la progressione tumorale o la morte per altra causa
- Il RR sarà valutato secondo i criteri RECIST (CT scan ogni 3 mesi). La durata della risposta sarà calcolata dalla data dell’ottenimento della risposta alla data di progressione o di ultimo follow-up

Endpoint secondari saranno la tossicità e la sopravvivenza (OS). La tossicità sarà valutata secondo i criteri CTC v.2009. La sopravvivenza sarà calcolata come il tempo dalla data di ingresso del paziente nello studio fino alla data di morte o follow-up. Le curve di sopravvivenza

saranno calcolate con il metodo di Kaplan Meyer. Se l'ipotesi di Simon sarà confermata si prevede un arruolamento ulteriore di ulteriori 40 pazienti. L'analisi di efficacia si baserà primariamente sull'intent to treat population (ITT) definita come tutti i soggetti arruolati nel trattamento dopo firma del consenso informato. Tutti i pazienti arruolati nel protocollo che non abbiano ricevuto almeno una dose del trattamento sperimentale saranno esclusi dalla safety analysis. Un'analisi ad interim è pianificata dopo l'arruolamento delle prime 54 pazienti. Inoltre è stato pianificato di analizzare i livelli basali di caveolina 1 (CAV-1) e le sue modificazioni durante il trattamento. La metodica di dosaggio usata per individuare i livelli sierici di CAV-1 sarà l'ELISA test.