

PROTOCOL GIM8 (OVER)

A Randomized Trial with factorial Design comparing Fulvestrant ± Lapatinib ± Aromatase Inhibitor in metastatic breast cancer progressing after Aromatase Inhibitor therapy

Sinossi

Titolo dello studio: Overcoming Endocrine Resistance in metastatic breast cancer. Studio Randomizzato con disegno fattoriale di confronto tra Fulvestrant ± Lapatinib ± Inibitori Aromatasi nel carcinoma mammario metastatico in progressione dopo terapia con Inibitori Aromatasi

Principal Investigator: Prof. Sabino De Placido (Napoli, Italia)

Tempi dello studio:

1. data prevista di inizio studio: Dicembre 2007
2. durata prevista del periodo di arruolamento: circa 60 24 mesi
3. durata prevista del periodo di follow-up: 36 mesi

Numero di pazienti: saranno arruolati circa 396 pazienti. Con la partecipazione di circa 50 centri italiani

Disegno dello Studio: Questo è uno studio di Fase III in doppio cieco con quattro bracci di trattamento con la presenza del Placebo: i pazienti saranno randomizzati a uno dei seguenti bracci di trattamento:

ARM 1. Fulvestrant + Lapatinib Placebo

ARM 2. Fulvestrant + IA + Lapatinib Placebo

ARM 3. Fulvestrant + Lapatinib

ARM 4. Fulvestrant + Lapatinib + IA

Il tipo di IA nel braccio 2 e 4 deve essere scelto in base al precedente trattamento che il paziente ha ricevuto con IA. In particolar modo si devono alternare le diverse classi di IA: se il paziente ha avuto progressione di malattia dopo terapia con un tipo I di IA steroideo (Exemestane), deve essere usato un tipo II di IA non steroideo (Anastrozole or Letrozole). Viceversa deve essere usato un tipo I di IA steroideo (Exemestane) se il paziente ha avuto progressione di malattia usando un tipo II di IA non steroideo (Anastrozole or Letrozole).

Lo studio utilizza un disegno fattoriale 2x2 per valutare i due seguenti punti:

1. efficacia del keeping treatment con IA piu Fulvestrant vs Fulvestrant (ARM2+ARM4 vs ARM1+ARM3).
2. efficacia dell'aggiunta del Lapatinib al Fulvestrant vs Fulvestrant (ARM3+ARM4 vs ARM1+ARM2).

Dopo la randomizzazione dei prima 25 pazienti in ciascun braccio, lo studio sarà temporaneamente interrotto per effettuare una valutazione della sicurezza

Obiettivi dello studio:

Obiettivo primario:

confrontare la Progression free survival (PFS) di ARM 1 + ARM 2 vs ARM 3 + ARM 4 e ARM 2 + ARM 4 vs ARM 1 + ARM 3

PROTOCOL GIM8 (OVER)

A Randomized Trial with factorial Design comparing Fulvestrant ± Lapatinib ± Aromatase Inhibitor in metastatic breast cancer progressing after Aromatase Inhibitor therapy

La Progression free survival (PFS) è definita come l'intervallo di tempo che intercorre tra la data della prima somministrazione dei farmaci in studio e la data della progressione della malattia o di morte dovuta a qualsiasi causa.

Obiettivi secondari:

1. Confrontare il Time To Progression (TTP) del ARM 1 + ARM 2 vs ARM 3 + ARM 4 and ARM 2 + ARM 4 vs ARM 1 + ARM 3

Il Time to Progression (TTP) è definito come l'intervallo di tempo tra la data della prima somministrazione dei farmaci in studio e la data di progressione della malattia o di morte dovuta al carcinoma, (a seconda dei casi).

2. Confrontare la Overall Survival (OS) of ARM 1 + ARM 2 vs ARM 3 + ARM 4 e ARM 2 + ARM 4 vs ARM 1 + ARM 3

La Overall Survival è definita come l'intervallo di tempo tra la data della prima somministrazione dei farmaci in studio e la data di morte dovuta a qualsiasi causa.

3. Response Rate del ARM 1 + ARM 2 vs ARM 3 + ARM 4 e ARM 2 + ARM 4 vs ARM 1 + ARM 3

4. Clinical Benefit Rate: la somma dei tassi di PR, EP e SD di durata ≥ 6 mesi

Criteri di inclusione:

1. Acquisizione del consenso informato
2. Diagnosi istologica/citologica di carcinoma mammario
3. Positività per recettori ormonali (ER+ve and/or PgR+ve) del tumore primario o metastatico, secondo i parametri del laboratori locali
4. Stato menopausale definito da almeno una di queste condizioni:
 - età ≥ 60 anni
 - età tra 45-59 anni e che soddisfi uno o più di questi criteri:
 - amenorrea \geq di 12 mesi ed utero integro
 - amenorrea $<$ 12 mesi e con valori di FSH entro i limiti della postmenopausa includendo pazienti con isterectomia, che hanno ricevuto terapia ormonale sostitutiva e pazienti con amenorrea indotta da chemioterapia
 - ovalectomia bilaterale a qualsiasi età $>$ 18 anni
5. Diagnosi progressione di malattia dopo terapia adiuvante o dopo terapia per malattia metastatica trattata con IA₂
6. Pazienti che hanno dimostrato una prima risposta alla terapia con IA (IA risposta $>2y$ in adiuvante IA, or CR, PR, SD \geq 24weeks se riceve IA per malattia avanzata)
7. I pazienti che soddisfano uno dei seguenti criteri:
 - pazienti con malattia misurabile secondo criteri RECIST. Questo è da considerarsi ad almeno una lesione che deve essere misurata con

PROTOCOL GIM8 (OVER)

A Randomized Trial with factorial Design comparing Fulvestrant ± Lapatinib ± Aromatase Inhibitor in metastatic breast cancer progressing after Aromatase Inhibitor therapy

- precisione in almeno una dimensione (diametro più lungo) ≥ 20 mm con tecniche convenzionali e ≥ 10 mm con CT scan spirale
- Pazienti con lesioni ossee litiche o miste (litiche + sclerotiche), in assenza di malattia misurabile come definite dIA criteri RECIST. Le lesioni ossee devono essere valutate da pIIAn X-ray, CT o MRI. Pazienti in cui la lesione ossea è stata valutata solo con scansione con radionuclotidi non sono eleggibili
8. Aspettativa di vita del paziente di almeno 8 mesi secondo la migliore valutazione dello sperimentatore.
 9. WHO performance status 0, 1 or 2
 10. I pazienti con una precedente storia di altri tumori maligni sono ammissibili se sono stati liberi da malattia per un periodo di almeno 5 anni e sono considerati dallo sperimentatore a basso rischio di recidiva. I pazienti con i seguenti tipi di cancro sono eleggibili se il tumore è diagnosticato e trattato nell'arco degli ultimi 5 anni: carcinoma cervicale in loco, melanoma in loco, e basocellulare o carcinoma a cellule squamose della pelle.
 11. Pazienti che sono in grado di deglutire e di assumere i farmaci per via orale.
 12. Pazienti che sono in grado di completare tutte le valutazioni di screening, come indicato nel protocollo.
 13. Pazienti devono avere una normale funzione di organi e di midollo come definiti di seguito dIA seguenti valori biochimici:
 - Leucociti $\geq 3,000/\mu\text{L}$
 - Conta assoluta dei Neutrofili $\geq 1,500/\mu\text{L}$
 - Piastrine $\geq 100,000/\mu\text{L}$
 - Bilirubina totale entro i normali valori di riferimento
 - AST (SGOT)/ALT (SGPT) ≤ 2.5 X limite superiore del valore normale
 - Creatinina entro i normali valori di riferimento oppure creatinine clearance ≥ 60 mL/min/1.73 m² per pazienti con livelli di Creatinina superiore al normale
 14. Frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) entro il range di normalità come misurato da ECHO (ECHO, se non può essere eseguita o se lo Sperimentatore reputa non riesca a valutare LVEF, dovrà essere eseguita una MUGA).

Criteri di esclusione

1. Pazienti che hanno ricevuto una precedente terapia con Fulvestrant e/o Lapatinib
2. Pazient con HER 2 iperespresso, IHC 3+ o FISH +
3. Concomitanti assunzione di farmaci in studio di terapie antitumorali (chemioterapie, immunoterapie e terapie biologiche). Il trattamento con i bifosfonati è ammesso
4. Grave tossicità irrisolta o instabile da prima somministrazione di un altro farmaco di sperimentazione e / o dovuto ad un precedente trattamento di neoplasia.
5. Sindrome da malassorbimento, significanti malattie che alterano le funzionalità gastrointestinali, resezione dello stomaco o del piccolo intestino. Sono inoltre escluse donne con colite ulcerosa.

PROTOCOL GIM8 (OVER)

A Randomized Trial with factorial Design comparing Fulvestrant ± Lapatinib ± Aromatase Inhibitor in metastatic breast cancer progressing after Aromatase Inhibitor therapy

6. Pazienti che hanno una concomitante malattia o condizione che li potrebbe rendere inappropriati per lo studio, o di qualsiasi grave disturbo medico che interferiscono con la sicurezza del paziente.
7. Pazienti che hanno un'infezione attiva o incontrollata
8. Pazienti che hanno demenza, alterazione dello stato mentale o di qualsiasi condizione psichiatrica, che vietano la comprensione o la prestazione del consenso informato.
9. Pazienti che hanno una storia nota di incontrollata o sintomatica l'angina, aritmie, o CHF.
10. Pazienti che ricevono un trattamento concomitante con un agente di sperimentazione o partecipano ad un altro studio clinico
11. Pazienti che ricevono un trattamento concomitante con farmaci vietati (consultare la Sezione 8,2 per dettagli su farmaci vietati);
12. Pazienti che hanno assunto un farmaco sperimentale entro 30 giorni o di emivita 5 dalla prima assunzione del farmaco in studio.
13. Pazienti che hanno avuto una reazione di ipersensibilità o idiosincrasia verso farmaci chimicamente correlati al fulvestrant, aromatase inhibitors, lapatinib o eccipienti

Dosi e modo di somministrazione:

Fulvestrant: Fulvestrant 500 mg (2 x 5 ml) in iniezioni di una dose al giorno 0, ~~seguita da 250mg (1x5ml)~~ al giorno 14 (+ / - 3 giorni), **al** giorno 28 (+ / - 3 giorni) e ogni 28 giorni (+ / - 3 giorni) successivi. Le iniezioni di fulvestrant sono uguali per tutti i 4 bracci

Lapatinib: 1500mg O.S. qd

IA: come indicati in SPMC