

SINOSI

TITOLO	Studio di fase I-II con Lapatinib in combinazione con capecitabina e vinorelbina come seconda linea di trattamento in pazienti con carcinoma mammario con iperespressione di ErbB2 localmente avanzato o metastatico in progressione ad una prima linea di chemioterapia associata a trastuzumab
VERSIONE PROTOCOLLO	Versione 1.0
FASE STUDIO	I/II
RAZIONALE	<p>Capecitabina (Xeloda®) e vinorelbina (Navelbina®) costituiscono una efficace combinazione di seconda linea nel trattamento del carcinoma mammario metastatico in progressione dopo terapia con antraciclina e/o taxani (Welt A et al, Annals of Oncology 2005; Nolè et al, Clin Breast Cancer 2006) alla dose di 1000-1250 mg/m² bid gg 1-14q21 per la capecitabina e 25-30 mg/m² iv gg 1 e 8q21 per la vinorelbina.</p> <p>Recentemente, uno studio di fase III con lapatinib 1250 mg/die + capecitabina orale 1000 mg/m² bid gg1-14 vs capecitabina orale 1250 mg/m² bid gg 1-14q21 è stato prematuramente concluso dal momento che il tempo alla progressione nel trattamento di combinazione è risultato significativamente superiore che nel trattamento con sola capecitabina (9.2 vs 4.9 mo, p<0.00016; ASCO 2006) mostrando un effetto sinergico della combinazione. Le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2+ in ripresa dopo terapia adiuvante con antracicline e/o taxani, o in progressione dopo una prima linea con taxani e trastuzumab, sono a cattiva prognosi ed è necessario individuare nuove ed efficaci combinazioni terapeutiche. La disponibilità dei dati di tossicità e di dati preliminari di efficacia delle combinazioni vinorelbina/capecitabina e lapatinib/capecitabina, costituiscono il razionale per proporre uno studio fase I/II con l'obiettivo di definire la dose raccomandata e l'efficacia della combinazione lapatinib/vinorelbina/capecitabina come trattamento di seconda linea in pazienti con carcinoma mammario HER2+</p>
OBIETTIVI	<p><u>Studio di "Dose finding":</u></p> <p>Definire Optimally Tolerated Regimen (OTR) di lapatinib+vinorelbina in combinazione con capecitabina alla dose fissa di 1000 mg/m² bid gg 1-14q21</p> <p><u>Studio di Fase II:</u></p> <p>Obiettivo primario</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinare l'attività antitumorale della combinazione in termini di tempo alla progressione <p>Obiettivo secondario</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinare la percentuale di risposte obiettive e la sopravvivenza globale. • Valutare la tossicità di regime terapeutico
DISEGNO DELLO STUDIO	Studio di fase I "dose-finding" seguito da uno studio di fase II multicentrico non randomizzato per valutare l'attività di una combinazione chemioterapia, capecitabina/vinorelbina in associazione a lapatinib come trattamento di seconda linea in pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatizzato HER2+ già trattato con antracicline, taxani e trastuzumab. Le pazienti devono avere malattia misurabile e/o valutabile secondo i criteri WHO.

GOIRC: Lapatinib Vinorelbine Capecitabine

NUMEROSITA' DEL CAMPIONE	<p>Studio di "Dose finding":</p> <p>Capecitabina dose fissa (1000 mg/m² bid gg 1-14q21) + 3 livelli di incremento per lapatinib + vinorelbina</p> <p>Livello 1 Lapatinib 1000 mg/die gg 1-21 + vinorelbina 20 mg/m² gg 1+8q21</p> <p>Livello 2 Lapatinib 1250 mg/die gg 1-21 + vinorelbina 20 mg/m² gg 1+8q21</p> <p>Livello 3 Lapatinib 1250 mg/die gg 1-21 + vinorelbina 25 mg/m² gg 1+8q21</p> <p>3 pazienti saranno trattate per ogni livello di dose con estensione a 6 in caso venga osservata una tossicità dose limitante DLT</p> <p>Studio di fase II</p> <p>Saranno arruolate 80 pazienti</p>
NUMERO DI CENTRI	Da definire
CRITERI DI SELEZIONE	<p><u>Criteria di inclusione</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. firma del consenso informato scritto ottenuta prima dell'ingresso in studio2. Età ≥18 anni3. Capacità di attenersi alle regole dello studio4. Pazienti in pre o post menopausa con carcinoma mammario misurabile e/o valutabile in recidiva locale e/o metastasi a distanza confermato citologicamente o istologicamente, Her 2 positivo.5. Le pazienti devono avere una malattia in progressione ad una prima linea di trattamento che includa il trastuzumab per la malattia localmente avanzata o metastatica o in ripresa entro 6 mesi dal completamento di una terapia adiuvante che comprenda trastuzumab6. Performance status Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (PS) 0-27. Aspettanza di vita ≥12 settimane8. Permessa precedente terapia endocrina sia come adiuvante sia nel trattamento della malattia metastatica9. Obbligatorio un trattamento di prima linea comprendente trastuzumab10. Permessa una pregressa radioterapia:<ul style="list-style-type: none">▪ somministrata in fase adiuvante come parte del trattamento locale conservativo▪ somministrata a scopo antalgico per metastasi ossee su non più del 30% del midollo osseo

11. Funzionalità ematologica adeguata
 - Conta assoluta neutrofili (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$ e
 - Conta piastrine $\geq 100 \times 10^9/L$ e
 - Emoglobina ≥ 9 g/dL (permesse trasfusioni per mantenere questo livello)
12. Funzionalità epatica adeguata
 - Bilirubina totale $< 1.5 \times$ valore massimo normale (ULN) e
 - AST, ALT $< 2.5 \times$ ULN nelle pazienti senza metastasi epatiche; $< 5 \times$ ULN nelle pazienti con metastasi epatiche
13. Funzionalità renale adeguata
 - Creatininemia $\leq 1.25 \times$ ULN
14. Funzionalità cardiaca valutata con ecocardiografia o MUGA Scan nei limiti
15. Test di gravidanza negativo per le pazienti in pre menopausa

CRITERI DI ESCLUSIONE

1. Più di una linea di chemioterapia per le recidive locali e/o per la malattia metastatica
2. Non è ammessa una ormonoterapia concomitante mentre sono ammessi precedenti trattamenti ormonali per la malattia locoregionale e/o metastatica
3. Non è ammessa una radioterapia concomitante se non per i criteri prima menzionati
4. Presenza di metastasi cerebrali. Se clinicamente sospette è obbligatoria la valutazione TAC o RMN entro 28 giorni dall'ingresso in studio
5. Presenza di neuropatia NCI CTC-AE Grado > 2
6. Malattie cardiovascolari clinicamente significative esempio CVA (≤ 6 mesi prima dell'inizio studio), infarto miocardico (≤ 6 mesi prima dell'inizio studio), angina instabile, insufficienza cardiaca congestizia (CHF) NYHA Classe $\geq II$, grave aritmia cardiaca non controllata dal trattamento specifico
7. Pazienti in premenopausa che non usano un metodo contraccettivo efficace
8. Partecipazione ad altro studio clinico da meno di 28 giorni o trattamento sperimentale con altro farmaco in corso
9. Ipersensibilità nota a lapatinib e/o ai farmaci chemioterapici della combinazione in studio

	10. Evidenza di ogni altra malattia o di dati clinici e/o di laboratorio che controindichino il trattamento sperimentale proposto
FARMACI IN STUDIO DOSSAGGIO E DURATA	<p>Il trattamento verrà somministrato come segue::</p> <p>Studio di "Dose finding":</p> <p>Capecitabina dose fissa (1000 mg/m² bid gg 1-14q21) + 3 livelli di incremento per lapatinib + vinorelbina</p> <p>Livello 1 Lapatinib 1000 mg/die gg 1-21 + vinorelbina 20 mg/m² gg 1+8q21</p> <p>Livello 2 Lapatinib 1250 mg/die gg 1-21 + vinorelbina 20 mg/m² gg 1+8q21</p> <p>Livello 3 Lapatinib 1250 mg/die gg 1-21 + vinorelbina 25 mg/m² gg 1+8q21</p> <p>Studio di fase II</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capecitabina 1000 mg/m²bid gg 1-14q21, più • Vinorelbina 25mg/m² gg 1, 8 q21 (o dose più bassa in accordo con i risultati dello studio di dose finding), più • Lapatinib 1250mg (o dose più bassa in accordo con i risultati dello studio di dose finding) assunto possibilmente alla stessa ora del giorno continuativamente. <p style="margin-left: 40px;">⇒ Il trattamento verrà somministrato per tre cicli (9 settimane), ed in caso di RC, RP o Stazionarietà al momento della valutazione, potrà essere proseguito per altri tre cicli.</p> <p style="margin-left: 40px;">⇒ Dopo un minimo di 6 cicli di trattamento i cicli successivi di chemioterapia verranno somministrati a discrezione del ricercatore</p> <p>Il trattamento con Lapatinib verrà proseguito sino a progressione di malattia, rifiuto della paziente o tossicità inaccettabile.</p>
PRINCIPALI PARAMETERI DI ATTIVITA':	<ul style="list-style-type: none"> • Risposta completa (RC): scomparsa completa di tutte le lesioni evidenziate di base per almeno 28 giorni in assenza di nuove lesioni. • Risposta parziale (RP): riduzione > 50% della somma dei diametri maggiori di tutte le lesioni misurabili, riduzione parziale delle lesioni valutabili, ricalcificazione parziale delle metastasi ossee litiche per almeno 28 giorni in assenza di nuove lesioni. • Stabilità (S): nessuna riduzione significativa per RP o incremento significativo per progressione. • Progressione (P): incremento > 20% della somma dei maggiori diametri delle lesioni target o comparsa di una nuova lesione in qualsiasi sede. • Progression-free survival (PFS): verrà valutata come tempo fra il primo giorno di trattamento ed il primo giorno in cui verrà osservata progressione di malattia, morte per qualsiasi causa o ultima data in cui la paziente risulta essere libera da progressione di malattia o vivente. • Sopravvivenza (S) verrà valutata come tempo fra il primo giorno di trattamento e la data del decesso o ultima data in cui la paziente risulta essere vivente.
PRINCIPALI PARAMETERI DI TOSSICITA':	Eventi avversi, parametri di laboratorio. Tutte le tossicità verranno graduate secondo NCI common toxicity criteria versione 3.0

<p>PROCEDURE DELLO STUDIO:</p>	<p><u>All'ingresso:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnesi, ECOG PS, esame clinico e segni vitali (pulso, pressione) ▪ ECG e Ecocardiogramma o MUGA scan ▪ Biochimica: bilirubina totale, ASAT, ALAT, fosfatasi alcalina, albumina, LDH, creatininemia, glicemia, elettroliti (sodio, potassio), calcio, test di gravidanza (se indicato). ▪ Emocromo completo con formula ▪ TAC/RMN cerebrale (in pazienti con segni e sintomi suggestivi della presenza di metastasi cerebrali o in presenza di altri sintomi neurologici non spiegabili) ▪ TAC/RMN/scintigrafia ossea, Rx per valutare il tumore ▪ Consenso informato scritto. <p><u>During Treatment - Every week:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Complete blood count and differential <p><u>Durante il trattamento ogni 3 settimane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Esame clinico e segni vitali ▪ Biochimica ▪ Valutazione tossicità <p><u>Durante il trattamento ogni 9 settimane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ecocardiogramma o MUGA scan ed ECG (se indicato) ▪ ECOG PS ▪ Valutazione del tumore usando le stesse tecniche della valutazione di base <p><u>Alla fine dello studio: (28 giorni dopo la fine dello studio)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Follow-up di ogni evento avverso non risolto <p><u>Follow up a lungo termine ogni 3 mesi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione del tumore ▪ Sopravvivenza
<p>CONSIDERAZIONI STATISTICHE:</p>	<p>Studio di "Dose finding":</p> <p>Studio di fase II: L'end-point primario dello studio è la progression free survival (PFS). Dai dati desunti dalla letteratura la PSF mediana della combinazione vinorelbina capecitabina è di circa 7 mesi. Non considerando di interesse clinico una combinazione che determina una PFS mediana inferiore ai 10 mesi, è stato stabilito un campione di 80 pazienti assumendo una distribuzione esponenziale della PFS con un test a una coda con un errore del 5%. Assumendo che la PFS mediana sia incrementata a 10 mesi calcolando i limiti di confidenza al 90% si desume che la probabilità che il limite di confidenza inferiore sia superiore a 7 mesi è del 76%.</p>
<p>DURATA DELLO STUDIO</p>	<p>Da dicembre 2007 a dicembre 2010 Periodo di reclutamento: 18 mesi Follow up: 18 mesi</p>