

Titolo

Espressione di ABCB1/P-glycoprotein come fattore per la stratificazione biologica dell' osteosarcoma non metastatico delle estremità: Studio prospettico. (ISG/OS-2)

Codice EUDRACT: 2011-001659-36

Clinical Trial GOV: NCT01459484

Versione: Emendamento 1.1 del 16 Gennaio 2019

Sponsor

Italian Sarcoma Group
c/o Istituto Ortopedico Rizzoli Via di Barbiano 1/10 Bologna

Coordinatore dello studio

Dott. ssa Emanuela Palmerini, SSD Chemioterapia dei Tumori dell' Apparato Locomotore Istituto Ortopedico Rizzoli, via Pupilli 1 40136 Bologna
Tel: 051 6366199
Fax 051 6366277
e-mail: emanuela.palmerini@ior.it

Malattia

Osteosarcoma non metastatico delle estremità

Gruppi

ISG (Italian Sarcoma Group)
AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica)

Centri

Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano.
Divisione di Oncoematologia Pediatrica -Azienda Ospedaliera O.I.R.M.-S. Anna. Torino.
Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica e Cure domiciliari Azienda Ospedaliera Universitaria A. Meyer, Firenze.
SS Trattamento Medico Sarcomi Adulto, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
Divisione di Oncologia Medica, Ospedale Gradenigo, Torino
Divisione di Oncologia Medica, Istituto per la Ricerca sul Cancro, Candiolo, Torino
Dipartimento di Oncoematologia, Azienda Ospedaliera S. Maria delle Croci, Ravenna
Divisione di Oncoematologia Pediatrica, Università di Padova
Divisione di Oncoematologia Pediatrica Istituto Bambin Gesù Roma
Divisione di Oncologia Medica A Istituto Regina Elena Roma
Divisione di Oncoematologia Istituto Gaslini, Genova
Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale", Napoli
Azienda Ospedaliera Universitario Pisana, Pisa
Clinica Pediatrica dell'Università, Brescia
Servizio di Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Seconda Università degli Studi di Napoli
U.O Complessa Oncologia Medica Policlinico Gaspare Rodalico Azienda Ospedaliero - Universitaria
Policlinico - Vittorio Emanuele Catania

S.O.S. Radioterapia Pediatrica e Area Giovani - C.R.O. Centro di Riferimento Oncologico Aviano –Italia
Radioterapia AOU Careggi – Firenze
Oncoematologia Pediatrica , ARNAS Civico di Cristina Benfratelli, Palermo
Direttore U.O.C. Oncoematologia Pediatrica Policlinico G.B. Rossi Verona
Oncoematologia Pediatrica Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo

Obiettivi

Valutare l' impatto sulla sopravvivenza libera da eventi di un trattamento che utilizza tutti i farmaci attualmente registrati per il trattamento dell' osteosarcoma non metastatico delle estremità (methotrexate, cisplatino, Adriamicina, ifosfamide, MTP-PE) in pazienti che sovraesprimono ABCB1/P-glycoprotein.

Valutare l' impatto sulla sopravvivenza libera da eventi di un trattamento che utilizza methotrexate, cisplatino, Adriamicina, in pazienti con osteosarcoma non metastatico delle estremità che non sovraesprimono ABCB1/P-glycoprotein.

Valutare la sopravvivenza globale in una popolazione omogenea di pazienti portatori di osteosarcoma non metastatico delle estremità trattata secondo modalità chemioterapiche differenti in funzione dell' espressione di ABCB1/P-glycoprotein.

Valutare prospetticamente la qualità della vita nei pazienti arruolati nel presente protocollo.

Razionale

La terapia attuale dell'osteosarcoma ad alto grado si basa sulla combinazione di trattamento chirurgico locale e chemioterapia sistemica. Non vi è un consenso su quale sia lo schema terapeutico standard.

L' identificazione di fattori condizionanti la prognosi potrebbe consentire strategie terapeutiche differenziate che potrebbero portare ad un miglioramento della sopravvivenza globale.

Studi clinici e sperimentali hanno evidenziato che l'espressione della proteina ABCB1/P-glycoprotein al momento della diagnosi correla con la probabilità di sopravvivenza. La funzione di ABCB1/P-glycoprotein è stata a lungo legata ai processi di resistenza all' adriamicina, farmaco cardine nel trattamento dell' osteosarcoma. Peraltro, valutazioni retrospettive effettuate su centinaia di pazienti con osteosarcoma non metastatico delle estremità hanno mostrato come il significato prognostico di ABCB1/P-glycoprotein si mantenga anche in protocolli chemioterapici a diverso contenuto di adriamicina. Pazienti che sovraesprimono ABCB1/P-glycoprotein dunque hanno un rischio maggiore di ricaduta.

Un altro fattore prognostico universalmente riconosciuto è la necrosi indotta dalla chemioterapia primaria. E' prassi comune sottoporre i pazienti con osteosarcoma a chemioterapia primaria seguita da trattamento chemioterapico post operatorio. I pazienti che presentano una scarsa necrosi tumorale hanno una probabilità di sopravvivenza inferiore rispetto a quanti hanno una buona risposta patologica.

In una valutazione effettuata in pazienti trattati presso l' Istituto Ortopedico Rizzoli con una chemioterapia a 4 farmaci è stato evidenziato come non solo l' espressione di ABCB1/P-glycoprotein condizionasse la prognosi, ma che combinando l' espressione di ABCB1/P-glycoprotein e la necrosi chemio indotta fosse possibile identificare un gruppo di pazienti a diversa prognosi. La probabilità di sopravvivenza libera da eventi attesa è del 75% nei pazienti che non sovra esprimono ABCB1/P-glycoprotein, scende al 40% nei pazienti che sovraesprimono ABCB1/P-glycoprotein con una forte differenza in funzione della risposta istologica alla chemioterapia primaria. I pazienti ABCB1/P-glycoprotein+ che presentano una buona risposta alla chemioterapia preoperatoria hanno una attesa di EFS a 5 anni del 50%, mentre nei pazienti che presentano una scarsa risposta alla chemioterapia preoperatoria l' EFS a 5 anni è del solo 15%.

Questi dati indicano che l' espressione tissutale di ABCB1/P-glycoprotein rappresenta un fattore prognostico in grado di distinguere pazienti con osteosarcoma non metastatico delle estremità aventi diversa probabilità di sopravvivenza.

Da qui l' ipotesi di modulare il trattamento chemioterapico in funzione dell' espressione di ABCB1/P-glycoprotein e, in quanti sovra esprimono ABCB1/P-glycoprotein, della risposta istologica alla chemioterapia primaria.

La popolazione che non sovra esprime ABCB1/P-glycoprotein, rappresenta una popolazione a prognosi favorevole per la quale è attesa una probabilità di sopravvivenza libera da eventi del 75% a 5 anni con una sopravvivenza globale attesa a cinque anni dell' 85%.

Per tale popolazione il protocollo applica un trattamento chemioterapico basato su methotrexate-cisplatino-adriamicina da cui è attesa la conferma dei buoni dati di sopravvivenza retrospettivamente riscontrati.

La popolazione che sovraesprime ABCB1/P-glycoprotein, rappresenta una popolazione a prognosi sfavorevole per la quale è attesa una probabilità di sopravvivenza libera da eventi del 40% (95% IC 26 a 54%) a 5 anni. In tale coorte ci ripromettiamo di migliorare i dati registrati in precedenti casistiche in popolazioni con caratteristiche sovrapponibili.

Per tale popolazione il protocollo applica un trattamento chemioterapico basato su tutti i farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell' osteosarcoma (methotrexate-cisplatino-adriamicina-Ifosfamide-MTP-PE). Tale scelta

è legata alla inferiore probabilità di sopravvivenza attesa in questo gruppo di pazienti. Per tale motivo, inoltre, è stato deciso di intensificare il trattamento integrandolo con Mepact@. Nella perdurante incertezza circa il ruolo di Mepact@ nell' osteosarcoma e circa la popolazione che maggiormente può trarre beneficio da un suo uso, Il Comitato sarcomi ossei dell' Italian Sarcoma Group e il GdL sarcomi ossei dell' Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) ritenendo che sia compito preciso delle società scientifiche indirizzare i clinici verso un meditato uso dei nuovi farmaci hanno ritenuto di riservare il farmaco per i pazienti che, sulla base delle sopracitate considerazioni, presentano un maggior rischio di ricaduta (pazienti che sovra esprimono ABCB1/P-glycoprotein).

Disegno dello studio

Tutti i pazienti di età uguale o inferiore a 40 anni, con diagnosi di osteosarcoma ad alto grado verranno considerati per il presente studio e verranno arruolati coloro che rientrano nei criteri di eleggibilità.

Sulla biopsia diagnostica verrà effettuata la valutazione immunoistochimica dell' espressione di ABCB1/P-glycoprotein. La valutazione dell' espressione di ABCB1/P-glycoprotein verrà effettuata secondo una metodica standardizzata (vedi procedura allegata) presso il Centro responsabile della revisione centralizzata: Servizio di Anatomia Patologica dell' Istituto Ortopedico Rizzoli.

Materiale istologico per revisione centralizzata dovrà essere inviato a cura del patologo del Centro interessato alla SSD Anatomia Patologica, Istituto Ortopedico Rizzoli, Via di Barbiano 1/10, 40136 Bologna. Entro 30 giorni dal ricevimento del materiale verrà inviato il referto relativo alla revisione.

Tutti i pazienti inseriti nello studio riceveranno la medesima terapia primaria che consiste di due blocchi con methotrexate, cisplatino e adriamicina.

Successivamente al trattamento chirurgico, verrà effettuata valutazione della risposta istologica alla chemioterapia primaria. La risposta istologica alla chemioterapia primaria verrà espressa in percentuale di necrosi tumorale. In caso di necrosi tumorale uguale o superiore al 90% il paziente è definito un "good responder" in caso di percentuale inferiore un "poor responder".

I pazienti che non sovra esprimono ABCB1/P-glycoprotein riceveranno un trattamento a tre farmaci (methotrexate, cisplatino e adriamicina) della complessiva durata di 27 settimane.

Tutti i pazienti che sovraesprimono ABCB1/P-glycoprotein assoceranno, nella fase post operatoria, trattamento con Mepact@. In caso di buona risposta istologica (necrosi tumorale uguale o superiore al 90%), il trattamento chemioterapico post operatorio consisterà di methotrexate, cisplatino, adriamicina e Mepact@ per una durata complessiva di 48 settimane. I pazienti che presentano una risposta istologica scarsa (necrosi tumorale inferiore al 90%) modificheranno completamente il trattamento postoperatorio. I tre farmaci preoperatori verranno sostituiti da 4 cicli di alte dosi di ifosfamide e Mepact@ per una durata complessiva di 48 settimane.

Qualora per qualsiasi ragione non possa essere valutata l' espressione di ABCB1/P-glycoprotein, il Centro Raccolta Dati ISG invierà comunicazione al Centro che ha registrato il paziente.

Il paziente in oggetto risulterà registrato, ma non eleggibile per il presente studio. Il paziente potrà essere inserito nello studio ISG/OS/Oss (<http://www.italiansarcomagroup.org/protocolli/ISG.Oss.OS.A.pdf>) e trattato secondo quanto da esso previsto.

In analogia con i precedenti protocolli ISG per l' osteosarcoma non metastatico delle estremità, vengono inseriti in ISG/OS-2 pazienti fino all' età di 40 anni. In relazione a ciò gli estensori del presente studio hanno ritenuto che non sussistano, alla luce dei dati riportati in letteratura, elementi che controindichino l' uso del Mepact@ nella popolazione di età compresa fra i 30 e i 40 anni.

In tale fascia di età non è peraltro prevista la rimborsabilità del farmaco. A tale proposito, con formale lettera (vedi allegato), Takeda si è impegnata a distribuire gratuitamente il farmaco ai pazienti inseriti in ISG/OS-2, di età compresa fra i 31 e i 40 anni e che sovra esprimono ABCB1/P-glycoprotein.

Statistica

Sulla base dei dati di arruolamento registrati nei precedenti protocolli ISG/AIEOP per osteosarcoma non metastatico delle estremità, si prevede un arruolamento annuo di 45 pazienti all' anno.

La durata prevista dello studio è di 5 anni di arruolamento e di due anni di osservazione dall' inserimento dell' ultimo paziente. Sono attesi 225 pazienti.

Sulla base dei dati di precedenti studi si stima che la percentuale di pazienti che sovra esprimono ABCB1/P-glycoprotein sia del 45% (20 pazienti all' anno).

A fronte di un arruolamento globale di 225 pazienti, si stima che 101 presenteranno sovra espressione di ABCB1/P-glycoprotein.

La popolazione in studio si compone di due coorti distinte in funzione dell' espressione tissutale di ABCB1/P-glycoprotein.

La popolazione che non sovra esprime ABCB1/P-glycoprotein, sulla base di osservazioni retrospettive, rappresenta una popolazione a prognosi favorevole per la quale è attesa una probabilità di sopravvivenza libera da eventi del 75% a 5 anni con una sopravvivenza globale attesa a cinque anni dell' 85%. Per tale popolazione il protocollo applica un trattamento chemioterapico standard basato sulla classica combinazione methotrexate-cisplatino-adriamicina. In tale coorte ci ripromettiamo di confermare i dati registrati in precedenti casistiche in popolazioni con caratteristiche sovrapponibili.

I dati di sopravvivenza libera da eventi verranno strettamente monitorati e verranno effettuate analisi ad interim a 2 e 3 anni. Il gruppo di coordinamento dello studio valuterà un' eventuale interruzione/modifica dello studio qualora i dati registrati risultino inferiori a quelli riscontrati in precedenti studi retrospettivi (vedi tabella) o qualora il numero di eventi correlati alla malattia nel gruppo ABCB1/P-GLYCOPROTEIN- sia superiore a 8 e a 16 rispettivamente a 24 e 36 mesi (per un arruolamento annuo di 25 pazienti).

TABELLA: % di sopravvivenza libera da eventi e limite di confidenza al 95% in pazienti con osteosarcoma non metastatico delle estremità con normale espressione tissutale di ABCB1/P-glycoprotein (Serra JCO 2003).

	% Sopravvivenza libera da eventi	Intervallo di confidenza 95%
Tempo 0	100	100-100
12 mesi	96,2	92,6-99,9
24 mesi	84,8	77,9-91,7
36 mesi	79,1	71,3-86,9
48 mesi	76,2	68,1-84,4

La popolazione che sovra esprime ABCB1/P-glycoprotein, sulla base di osservazioni retrospettive, rappresenta una popolazione a prognosi sfavorevole per la quale è attesa una probabilità di sopravvivenza libera da eventi del 40% (95% IC 26 a 54%) a 5 anni con una sopravvivenza globale attesa a cinque anni del 50%.

Per tale popolazione il protocollo applica un trattamento chemioterapico basato su tutti i farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell' osteosarcoma (methotrexate-cisplatino-adriamicina-Ifosfamida-MTP-PE). Inoltre i pazienti di tale coorte scarsamente responsivi al trattamento preoperatorio con methotrexate-cisplatino-adriamicina riceveranno un trattamento post operatorio che prevede l' esclusione dei farmaci utilizzati preoperatoriamente e la loro sostituzione con ifosfamida somministrato ad alte dosi.

In tale coorte ci ripromettiamo di migliorare i dati registrati in precedenti casistiche in popolazioni con caratteristiche sovrapponibili.

A fronte di dati storici che riportano una probabilità di sopravvivenza libera da eventi a 5 anni del 40% è necessario un campione di 96 pazienti per dimostrare la significatività di un incremento del 20% rispetto allo storico (Alfa = 0.05, Beta = 0.2).

Sulla base dei dati storici di reclutamento e di incidenza di sovra espressione di ABCB1/P-glycoprotein si prevede di arruolare 20 pazienti all' anno con sovraespressione di ABCB1/P-glycoprotein per un totale di 100 pazienti nell' arco dello studio.

La durata dello studio viene aumentata di 18 mesi al fine di ottenere una numerosità campionaria dei pazienti in studio e trattati secondo quanto previsto in questo emendamento pari a quella prevista nella prima versione del protocollo.

I pazienti già arruolati nello studio prima dell'approvazione del presente emendamento e che hanno completato il programma chemioterapico verranno sottoposti a valutazione separata.

I pazienti già arruolati nello studio prima dell'approvazione del presente emendamento e che hanno in corso la fase post operatoria completano il piano di cura secondo la versione precedente e verranno sottoposti a valutazione separata.

I pazienti arruolati prima dell'approvazione dell'emendamento e che non hanno ancora iniziato il trattamento post-operatorio, completeranno il trattamento secondo quanto previsto nel presente emendamento.

Criteri di inclusione

Diagnosi, istologicamente confermata, di osteosarcoma ad alto grado delle estremità

Età ≤ 40 anni

Malattia localizzata o eventuale presenza di skip metastasis

Normale funzione epatica, renale e midollare

Frazione di Eiezione ventricolare sin > 50%

Assenza di precedenti trattamenti chirurgici e/o chemioterapici per osteosarcoma

Intervallo fra la diagnosi istologica e l' inizio della chemioterapia non superiore a 4 settimane

Sottoscrizione del modulo di consenso alla partecipazione allo studio da parte del soggetto interessato a da chi esercita la potestà

Invio al Centro raccolta dati di adeguata documentazione istologica per valutazione centralizzata dell' espressione di ABCB1/P-glycoprotein e possibilità di determinare l' espressione di ABCB1/P-glycoprotein secondo quanto previsto nella allegata procedura.

Criteri di esclusione

Presenza di metastasi polmonari alla TC del torace, presenza di metastasi in altre sedi

Osteosarcoma periosteo, parostale, osteosarcoma secondario

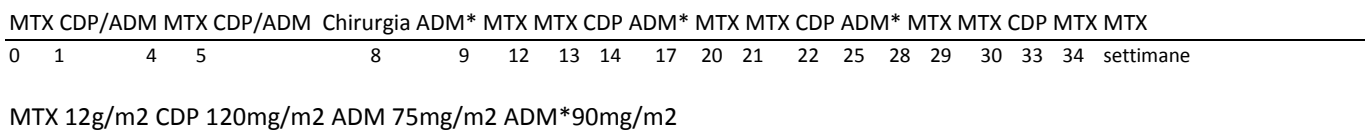
Controindicazioni mediche all' uso dei farmaci previsti dal protocollo

Stato di gravidanza e/o allattamento in atto

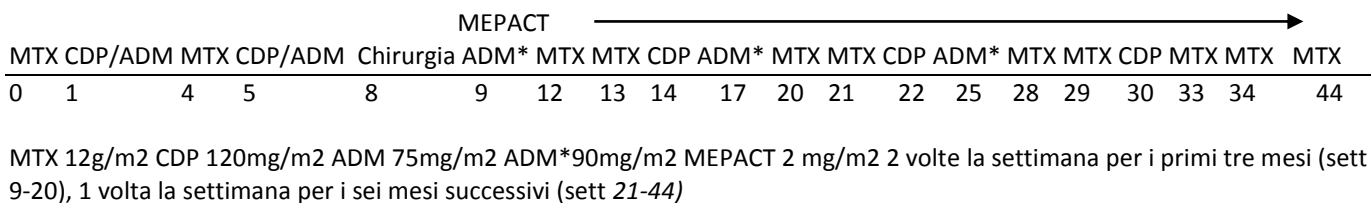
Condizioni mentali o sociali che non garantiscano una adeguata adesione al protocollo, una corretta gestione domiciliare della tossicità, una adeguata comprensione della partecipazione allo studio

Chemioterapia

Pazienti ABCB1/P-GLYCOPROTEIN negativi



Pazienti ABCB1/P-GLYCOPROTEIN positivi e buona risposta istologica (GR)



Pazienti ABCB1/P-GLYCOPROTEIN positivi e scarsa risposta istologica (PR)

